

Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine
de Montpellier : Professeur Jean TURCHINI.

DU PLACENTA :
évolution, structure, physiologie ;
et RECHERCHES HISTOCHIMIQUES
sur le comportement
à son niveau de quelques médicaments
ANTISYPHILITIQUES
(As, Bi, Hg)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier le 6 Janvier 1938

PAR

Paul RADAODY-RALAROSY

né à Tananarive (Madagascar), le 29 Septembre 1908

Ancien Moniteur d'Histologie à la Faculté,
Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier,
Ancien Interne des Hôpitaux et de la Maternité,
Ancien Interne du Sanatorium de Nîmes,
Boursier de la Fondation Roux à l'Institut Pasteur de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. TURCHINI, professeur, président ;
LEENHARDT, professeur ;
GRANEL, professeur ;
COLL DE CARRERA agrégé.

NIMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS
12, Rue Pradier, 12

1938

Du PLACENTA :
évolution, structure, physiologie ;
et RECHERCHES HISTOCHIMIQUES
sur le comportement à son niveau
de quelques médicaments antisyphilitiques
(As, Bi, Hg)

Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine
de Montpellier : Professeur Jean TURCHINI.

Du PLACENTA :
évolution, structure, physiologie ;
et RECHERCHES HISTOCHIMIQUES
sur le comportement
à son niveau de quelques médicaments
ANTISYPHILITIQUES
(As, Bi, Hg)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier le 6 Janvier 1938

PAR

Paul RADAODY-RALAROSY

né à Tananarive (Madagascar), le 29 Septembre 1908

Ancien Moniteur d'Histologie à la Faculté,

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier,

Ancien Interne des Hôpitaux et de la Maternité,

Ancien Interne du Sanatorium de Nîmes,

Boursier de la Fondation Roux à l'Institut Pasteur de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. TURCHINI, professeur, président ;
LEENHARDT, professeur ;
GRANEL, professeur ;
COLL DE CARRERA, agrégé.

NÎMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS
12, Rue Pradier, 12

1938



Du PLACENTA :
évolution, structure, physiologie ;
et RECHERCHES HISTOCHIMIQUES
sur le comportement à son niveau
de quelques médicaments antisypilitiques
(As, Bi, Hg)

A LA MEMOIRE D'UN MEDECIN DE MA RACE,
LE DOCTEUR ANDRIANJAFY

de la Faculté de Montpellier,

Mort pour la France.

A S. E. LE GOUVERNEUR GENERAL MARCEL OLIVIER

Grand Officier de la Légion d'Honneur,

*Avec la déferante gratitude envers
un grand Français, les plus respec-
tueux hommages d'un étudiant de
Montpellier.*

P. R.-R.

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELT.
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	L. RIMBAUD
Clinique chirurgicale	GIRAUD
Clinique obstétricale	MASSABUAU, assés.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	P. DELMAS
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, doyen
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEENHARDT
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT
Clinique gynécologique	ETIENNE
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LAPEYRE
	N.
	TERRACOL
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE
Anatomie (Ch. de c.)	LAUX
Histologie (Ch. de c.)	GRANEL

Hononariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD

Chargés de Cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. N.
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre
Accouchement	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	BOUDET
Clinique propédeutique médicale	BAUMEL
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie	Dr WATON

Agrégés en exercice

Chirurgie . MM. AIMES	Médecine . . MM. JANBON
MOURGUE-MOLINES	BAUMEL
GUIBAL	P. RIMBAUD
ROUX	COLL DE CARRERA
	Obstétrique .
	Ophtalmologie
	Bactériologie
	CARRERE

Examineurs de la thèse :

MM. TURCHINI, profess., président	MM. GRANEL, professeur
LEENHARDT, professeur.	COLL DE CARRERA, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

Très respectueux et très reconnaissants hommages.

A M. LE PROFESSEUR MARCHOUX

de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine,
Grand Officier de la Légion d'Honneur,
Administrateur de la Fondation Roux

Avec mes hommages les plus dévoués, la faible expression de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUMAS

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chef du service de Microtechnie et de Microbiologie générale
à l'Institut Pasteur

C'est dans votre Laboratoire que j'ai appris les meilleurs principes de la microbiologie.

Je vous prie d'agréer, avec mes sentiments de bien vive reconnaissance, mes hommages les plus respectueux.

A MONSIEUR ALFRED BOQUET

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chef du Service des Recherches sur la Tuberculose
à l'Institut Pasteur

*Mon cher Maître,
par votre enseignement de tous les jours, et par l'exemple de votre probité scientifique, vous m'avez appris la critique sévère des résultats biologiques, et m'avez intéressé à la méthode difficile, mais attachante, de la Pathologie Expérimentale.*

Veuillez agréer, le plus respectueux hommage de ma fervente gratitude.

- P. R.-R.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Stages :

- M. le professeur RIMBAUD — Propédeutique (1929).
- M. le professeur DUCAMP — Médecine générale.
In Memoriam (1930).
- M. le professeur VILLARD — Ophtalmologie, (1934).
- M. le professeur LAPEYRE — Gynécologie (1934).
- M. le professeur P. DELMAS — Obstétrique (1934).

Externat : (1930-1934)

- M. le Médecin Colonel AUGÉ — Chirurgie militaire.
- M. le médecin Commandant BERGES — Dermatologie
militaire.
- M. le professeur FORGUE — Chirurgie générale.
- M. le professeur MASSABUAU — Chirurgie générale.
- M. le professeur TERRACOL — Oto-Rhino-Laryngologie.
- M. le professeur LAMARQUE — Centre Anticancéreux.
- M. le professeur agrégé ROUX — Centre Anticancéreux.
- M. le professeur ETIENNE — Chirurgie Infantile.
- M. le professeur LEENHARDT — Médecine des Enfants.
- M. le professeur agrégé JANBON — Maladies conta-
gieuses.
- M. le professeur JEANBRAU — Urologie.

Internat (1934-1936) :

1. — Sanatorium de Nîmes :

- M. le Docteur TEISSIER.
- M. le Docteur VILLARET.

2. — Centre Médical Président Doumergue :

- M. le Dr MAX-VINCENT — Médecine.
- M. le Dr LAFON — Médecine Infantile.
- M. le Dr FABRE — Dermatologie.
- M. le Dr FLAISSIER — Médecine.
- M. le Dr CABOUAT — Chirurgie.
- M. le Dr CHAMBON — Service des Vieillards.

3. — Maternité de Nîmes :

- M. le Dr DUFOIX, médecin-chef.
- M. le Dr GAUJOUX, accoucheur.

*Avec mes hommages les plus respectueux
mes sentiments les plus reconnaissants*

P. R.-R.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEENHARDT

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Par votre enseignement et par votre haut exemple, vous m'avez appris la valeur de l'examen méthodique du malade et fait aimer cette discipline souriante qui doit commander la vie du médecin et de l'honnête homme. Veuillez agréer, mon cher Maître, l'hommage de ma gratitude et de ma vénération.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Fr. GRANEL,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Dont j'ai eu l'honneur d'être, pendant six ans, le collaborateur direct aux travaux pratiques d'histologie et dont j'ai longuement profité du vaste savoir.

Je me permets de renouveler, ici, avec mes déferants hommages au Maître et au Montpelliérain, l'expression de ma fervente gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ

COLL DE CARRERA,

Dont j'ai suivi avec le plus vif intérêt l'enseignement fait de clarté, d'esprit et de précision, avec mes hommages les plus respectueux, la faible expression d'un sentiment qui dépasse la reconnaissance de l'élève au Maître.

P. R.-R.

A LA MEMOIRE DE MON ARRIERE-GRAND-PERE

RADAODY-RAINIDAORODINA

XIV^e Honneur de l'Ordre Royal,

O. D. P.

Premier aide de camp de RADAMA I^{er}

Gouverneur de la Province de *Tamatave*

*Dont la vie, toute de droiture, a
servi d'exemple aux médecins de
ma famille.*

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LE Dr RALAROSY-RAINIDAORODINA,

X^e Honneur de l'Ordre Royal

M.M.M.A. — D.P.M.

Médecin de l'Armée Hova (Jangoa, Anorotsanga)

Médecin de l'Hôpital d'Analakely (1887-1889)

« House Surgeon » de l'Hôpital de Soavinandriana (1891-1895)

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tananarive (1886-1895)

*Qui a su allier à sa première for-
mation anglo-norvégienne les ensei-
gnements de l'Ecole de Montpellier*

P. R.-R.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-ONCLE PATERNEL
LE Dr RAZANAMAHAZO, M.M.M.A,

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-ONCLE MATERNEL,
Le Dr RAMISIRAY, de la Faculté de Paris,

AUX AUTRES MEDECINS DE MA FAMILLE

P. R.-R.

A MA BELLE-MERE ET A MON BEAU-PERE
LE Dr RAMAMONJISOA, de la Faculté de Paris,

Avec mes hommages les plus affectueux.

A MA BELLE-SŒUR ET A MES BEAUX-FRÈRES

A LA CHÈRE MÉMOIRE DE MES SŒURS et FRÈRE
DISPARUS

A MES SŒURS :

CLAIRE,
MARIE,
LUCIE,
MARTHE,
PAULINE

*Avec l'infinie témoignage de ma
fervente affection.*

P. R.-R.

A MON FILS RENE,

A MA FEMME,

A MON PERE, MON PREMIER MAITRE

A MA MERE

P. R.-R.

CE MODESTE TRAVAIL EST DEDIE

A MON MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TURCHINI

Professeur d'histologie

à la Faculté de Médecine de Montpellier

Chevalier de la Légion d'Honneur,

*Qui a dirigé ma vie d'étudiant, qui
m'a toujours encouragé de ses con-
seils, et qui a bien voulu me don-
ner le sujet de cette thèse et en ac-
cepter la présidence.*

P. R.-R.

INTRODUCTION

*« Si quid est in me ingenii, iudices,
« quod sentio quam sit exiguum... »
(Pro Archia).*

Ayant eu, depuis mon enfance, la chance de vivre dans un milieu médical, j'avais depuis mes plus jeunes ans l'ambition de devenir médecin, et médecin de cette Ecole de Montpellier, où, me répétait-on, mon grand-père avait eu le bonheur d'être étudiant.

La thèse, que « devant l'effigie d'Hippocrate » nous avons l'honneur de présenter, est le couronnement de ce rêve lointain.

Ayant mesuré le chemin parcouru, qu'il nous soit permis, en marquant cette étape, de rendre l'hommage de notre respectueuse reconnaissance à tous ceux à qui nous devons tant : à nos premiers maîtres, ceux de l'Ecole Flacourt et ceux du Lycée Galliéni de Tananarive ; à tous nos Maîtres de la Faculté des Sciences et de la Faculté de Médecine ; à tous nos maîtres des Hôpitaux ; à ceux aussi qui nous ont préparé au Concours de l'Externat, M. le professeur agrégé Pierre RIMBAUD, M. le Dr ANSELME-MARTIN et le regretté Dr PIERRE ARNAL ; à ceux surtout qui ont été les chefs de nos Conférences d'Internat : M. le professeur agrégé MOURGUE-MOLINES, M. le Dr J. CHARDONNEAU et M. le Dr RAVOIRE.

A notre modeste formation clinique, nous avons eu la chance de pouvoir associer les disciplines du Laboratoire, tant à la Faculté de Montpellier qu'à l'Institut Pasteur de Paris. Entré, après le Concours de Juillet 1930, comme Boursier de Recherches et Moniteur d'Histologie dans le Laboratoire de M. le Professeur Jean TURCHINI, qui nous a toujours honoré de sa bienveillante sollicitude et qui a bien

voulu chaque année nous renouveler dans les mêmes fonctions jusqu'à notre entrée à l'Institut Pasteur en 1936, nous avons pu, auprès de ce Maître, comme auprès de M. le Professeur Fr. GRANEL, nous initier aux secrets de la technique, aimer la clarté d'un résultat qu'apporte la minutie d'une préparation, comprendre l'amour du travail et le goût de la recherche. Qu'ils veuillent agréer, ici, de notre fervente gratitude, l'hommage le plus respectueux.

Objet de cette thèse.

Convaincu de la nécessité croissante de maintenir étroites les relations entre la biologie et la clinique, nous sommes particulièrement heureux que M. le Professeur TURCHINI ait bien voulu nous confier un sujet dont l'intérêt n'est négligeable ni pour le clinicien, ni pour le biologiste.

Cette thèse se propose de compléter par les données de l'histochimie nos connaissances sur la fonction de barrière du placenta.

Ses divisions.

Dans la *première partie* de ce travail nous avons examiné la structure du placenta et sa signification biologique du point de vue de l'anatomie comparée, de la physiologie normale et pathologique et de la biologie expérimentale. Ce qui nous a permis de faire le « point » des connaissances actuelles sur les principales fonctions du placenta, et nous a conduit à cette idée que la fonction sur laquelle peut porter le mieux l'expérimentation est celle de *Barrière*.

La *deuxième partie* est consacrée à l'étude de cette barrière placentaire.

Et c'est dans la *troisième partie* que nous explorons le fonctionnement de la barrière placentaire par la méthode *histochimique*.

L'on connaît le passage, au niveau des villosités, de l'oxygène et de l'acide carbonique, de l'eau et des cristalloïdes

du sang. L'on a même étudié le comportement de la barrière placentaire vis à vis des colloïdes, de certaines toxines, des hormones, et même des anticorps maternels.

Il nous a paru intéressant et simple d'étudier le passage des éléments métalliques qui ont l'avantage d'être utilisés en thérapeutique. Nous avons choisi les *antisyphilitiques*.

Par l'histochimie, nous sommes arrivés à une localisation plus fine et plus précise, morphologiquement du moins, que par la chimie pondérale. Et nos résultats confirment ceux des autres méthodes : à savoir que la barrière placentaire tend à devenir insuffisante vers la fin de la gestation.

Disons en terminant qu'une telle méthode, pour être statique, et pour ne donner qu'une « image chimique des tissus » (Histotopochimie de Voos), n'en est pas moins l'expression d'un processus biologique, dynamique.

Plus heureux que le poète, nous saisissons le mouvement sans..... « déplacer les lignes ».

PREMIERE PARTIE

REVUE GÉNÉRALE

CHAPITRE I

De la Morphologie du Placenta

1. — DU PLACENTA LORS DE LA DELIVRANCE

Le placenta arrivé à terme est, chez la Femme, un disque de 16 à 18 centimètres de diamètre. A la périphérie, il est séparé des membranes par le Sinus coronaire, dont la longueur ne dépasse pas 55 centimètres. Sa forme, toutefois, n'est pas toujours d'une régularité géométrique, puisqu'il peut être réniforme, multilobé, duplex (en deux masses) ou présenter un ou plusieurs cotylédons accessoires (placenta succenturié) reliés à la grande masse placentaire par un pédicule vasculaire qu'il faut rechercher par transparence dans l'épaisseur des membranes.

Son épaisseur est inégale puisque, de 1 cm 5 à 3 cm vers le centre, elle peut tomber à 0 cm 6 à 0 cm 4 aux bords.

Son poids moyen, de 500 à 600 gr., est inférieur au 1/6 ou au 1/5 du poids fœtal, dans les cas normaux. Rappelons, en passant, que ce rapport augmente dans l'hérédosyphilis et dépasse 1/3.

Sa face utérine, rouge, saignante et tomenteuse, est divisée par des sillons en 15 à 20 cotylédons. Sa face fœtale, lisse, est tapissée par « l'amnios » au dessous duquel on voit serpenter les vaisseaux qui vont du gâteau au cordon ombilical.

Sa double origine fait que l'on y distingue deux parties :

1. — Le *Placenta fœtal* comprend la plaque choriale et les villosités, qui flottent dans les espaces intervilloux et dont quelques unes, les villosités-crampons, adhèrent à la partie maternelle.

2. — Le *Placenta maternel* n'est autre que la caduque basale ou sérotine qui s'est modifiée au contact des villosités chorales. Elle comprend alors : une zone spongieuse où prédominent les culs de sac glandulaires, et une zone compacte farcie de cellules déciduales qui ne sont autres que des éléments conjonctifs modifiés dans leur structure et leur fonctions par la formation de riches enclaves cytoplasmiques (P. GERARD). Cette sérotine envoie entre les cotylédons des cloisons qui peuvent descendre jusqu'à la plaque choriale et forme à la périphérie du placenta une lame mince qui se réfléchit sur la plaque choriale (caduque placentaire subchoriale). Les cloisons intercotylédonnaires renferment, comme la sérotine, des cellules déciduales et des cellules géantes.

Sur le bord du placenta, la fusion de la caduque, du chorion et de l'amnios constitue les membranes.

Lors de la *délivrance*, le décollement se fait par la déchirure de la zone spongieuse.

Comment, au cours de la gestation, se comporte cet organe tant vis à vis de la mère que vis à vis du produit de la conception ? Quelles sont ses réactions à l'état pathologique ? Quelle est, en un mot, sa signification biologique ?

Avant d'y répondre, il n'est pas inutile de suivre la *formation et l'évolution* du Placenta.

2. — DE L'HISTOGENESE DU PLACENTA

Cette formation du Placenta est l'un des points les plus intéressants de l'Embryologie humaine. Les faits acquis sont innombrables, mais il demeure encore entre les auteurs des divergences de vue, sinon des contradictions.

De nombreuses revues générales ont été faites et se referont. A notre tour, après avoir rassemblé les idées éparses dans les publications de ces dernières années, et fait les rares mises au point qu'il convient, nous avons tenu à condenser en ces quelques pages l'essentiel de la question.

Nidation.

L'ovule fécondé (au tiers externe de la trompe le plus souvent) descend, — grâce au mouvement des cils vibratils de l'épithélium prismatique tubaire — vers la lumière utérine, qu'il atteint après un trajet de quatre à cinq jours.

Ces premières phases sont, pour le moins, très mal connues dans l'espèce humaine, le matériel étant d'une extrême rareté.

L'œuf humain est certainement nu. Et il est peu probable qu'à la manière de celui de certains Carnassiers et de certains Rongeurs (Lapin), il s'enrobe, au cours de sa descente, du mucus sécrété par les cellules tubaires ; en tout cas ce mucus ne doit le recouvrir que d'une couche légère ; et mince doit être la « membrane zonale » ainsi formée.

Quoi qu'il en soit, la segmentation a commencé dans la trompe et l'œuf arrive à l'utérus au stade de morula ou même de blastula.

Il va faire sa **nidation**, phénomène qui n'existe que chez les Mammifères *deciduata* et qui a été particulièrement étudié dans l'espèce humaine par LEOPOLD, BRYCE et TEACHER, VON MÖLLENDORFF.

Pour que cette nidation puisse se faire dans les meilleures

conditions, il faut que le cycle génital soit au stade inter-menstruel, à un moment par conséquent, où sous l'influence du corps jaune (expérience du coït non fécondant d'ANCEL et BOUIN sur la Lapine), la muqueuse utérine s'épaissit, se congestionne et devient plus molle.

D'après l'œuf S.C.H. décrit par VON MÖLLENDORFF, c'est par le pôle opposé à celui de l'embryoblaste que le germe humain pénètre dans la muqueuse utérine. Lorsque le bouton embryonnaire est engagé à son tour sous la muqueuse qui recouvre l'œuf sous le nom de « caduque capsulaire primaire », le cratère d'implantation est obturé par le coagulum de fermeture dans lequel se reconnaissent des débris cellulaires.

A ce moment, une rotation de 180°, dit le même auteur, amène le pôle du bouton embryonnaire à l'opposé de la surface de la muqueuse utérine. Pour GROSSER, au contraire, la nidation du germe humain ne comporte pas de phénomène de retournement de l'œuf : le pôle d'implantation coïnciderait avec le pôle placentaire où se trouve le bouton embryonnaire. Quoi qu'il en soit, *l'ébauche embryonnaire finit toujours par se trouver à la partie la plus profonde de la muqueuse.*

Modifications utérines.

Il est classique, une fois fixés ces rapports de l'œuf avec la muqueuse, de reconnaître à cette dernière les divisions suivantes (Pl. I) :

1. — La **Caduque capsulaire** (ou *decidua reflexa*) qui est la muqueuse qui recouvre l'œuf.
2. — La **Caduque basale** (ou *decidua serotina*) qui désigne la partie qui se trouve entre l'œuf et les couches profondes de la paroi utérine ;
3. — La **Caduque vraie** (ou *decidua vera*) qui comprend tout le reste de la muqueuse corporéale.

Toutes ces caduques augmentent d'épaisseur, les glandes

s'allongent, les cellules conjonctives augmentent de volume, se chargent de riches enclaves graisseuses et lipoidiques, et deviennent les cellules déciduales, dont quelques unes, un peu plus tard, en se réunissant forment les cellules géantes de MINOT.

C'est ainsi qu'on va distinguer, dans cette muqueuse, les deux zones de densité différente dont nous avons eu, dès le début, l'occasion de parler :

La zone compacte, à la superficie, farcie de ces cellules
} déciduales ;

La zone spongieuse, dans la profondeur, où siègent les gros
culs de sac glandulaires, environnés de vaisseaux dilatés.

Mais, ce n'est pas tout : ces modifications retentissent sur toute la paroi utérine : la dilatation vasculaire dont nous venons de parler n'intéresse pas seulement la muqueuse, mais toute l'épaisseur de l'organe qui se congestionne de plus en plus. Les cellules musculaires augmentent de nombre et de volume : leur longueur va jusqu'à être dix fois plus importante ; le tissu élastique même augmente d'importance.

L'œuf, maintenant, va différencier aux dépens de sa membrane externe un *appareil absorbant* qui lui permettra de puiser dans le milieu maternel les substances indispensables à son développement complet. De son côté, la muqueuse périovulaire réagit, plus particulièrement au niveau de la sérotine, qui devient le siège d'une transformation considérable.

Développement et action de l'œuf et de ses enveloppes, d'une part, réaction et organisation de la sérotine de l'autre, tels sont les premiers phénomènes qui marquent la **Formation du Placenta**.

Enveloppes de l'Embryon.

L'embryon est enveloppé, dès les premiers stades du développement, par une couche épithéliale qui a été constituée.

Explication de la Planche I

Placenta de la femme

Figure I. — Utérus gravide de 60 jours : (d'après BUMM).

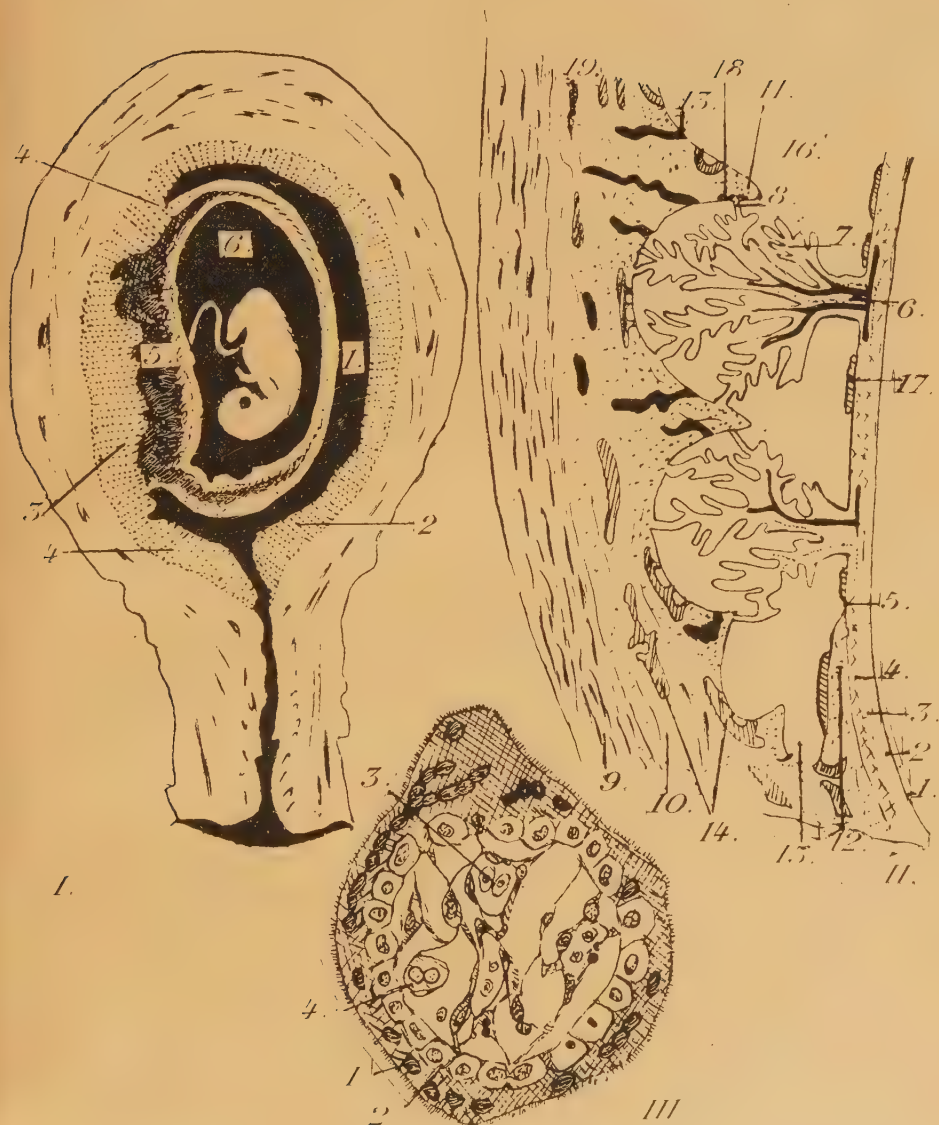
1. — cavité utérine ;
2. — caduque pariétale ;
3. — caduque basale ;
4. — caduque marginale ;
5. — chorion vilieux ;
6. — cavité amniotique ;

Figure II. — Placenta définitif : (d'après FISCHER).

1. — amnios ;
2. — couche fibreuse de l'amnios ;
3. — magma réticulé ;
4. — tissu conjonctif du chorion ;
5. — épithélium du chorion ;
6. — tronc des villosités ;
7. — villosités libres ;
8. — villosités crampons ;
9. — muscle utérin ;
10. — caduque basale ;
11. — septum ;
12. — membrane obturante ;
13. — artères utéro-placentaires ;
14. — veines utéro-placentaires ;
15. — sinus marginal ;
16. — lac sanguin ;
17. — fibrine de Langhans ;
18. — fibrine de Rohr ;
19. — fibrine de Nitabusch.

Figure III. — Coupe d'une villosité de 60 jours : (d'après GROSSER) $\times 350$.

1. — plasmoditrophoblaste ;
2. — couche de Langhans ;
3. — vaisseaux sanguins ;
4. — cellules de Hofbauer.



lors du stade morula, par les blastomères périphériques. C'est le *trophoblaste*, ou *couche enveloppante* de HUBRECHT parfois désigné sous le nom d'*ectoderme chorial*, et répondant à l'*ectoplacenta* décrit par MATHIAS DUVAL chez les Rongeurs. Le trophoblaste, dans la suite du développement différenciera à sa partie superficielle une zone de structure syncytiale et l'on distinguera, à partir de ce moment :

1. — Le **cytotrophoblaste**, zone profonde, où les éléments ont conservé les limites cellulaires et sont volumineux et peu colorables. On l'appelle encore *couche de Langhans*, ou *couche cellulaire de l'ectoplacenta* (MATHIAS DUVAL).

2. — Le **plasmoditrophoblaste**, zone superficielle encore appelée plasmodiblaste de l'ectoplacenta (MATHIAS DUVAL), syncytium ectoplacentaire, trophoderme ou couche de VAN BENEDEN.

Cette couche de VAN BENEDEN ne semble pas résulter de la fusion des cellules cytotrophoblastiques, mais bien être due à des divisions cellulaires non suivies de plasmodiérèse ; elle est caractérisée par des noyaux volumineux et par la présence de vacuoles de sécrétion dans la masse cytoplasmique commune. GROSSER lui a attribué deux fonctions essentielles : *implantation* de l'œuf par érosion des tissus maternels, *absorption des éléments nourriciers* (Nous verrons plus loin qu'il faut y ajouter celle de *barrière*).

Le trophoblaste ainsi constitué sera, *par la suite*, doublé de tissu conjonctif vascularisé : ce sera le *chorion* de l'œuf.

Embryotrophe.

L'érosion des tissus maternels se fait grâce à la production par le trophoblaste d'un ferment cytolitique sur la muqueuse utérine : et c'est ainsi qu'augmente la cavité de nidation. L'œuf s'accroît en absorbant les substances provenant de la destruction de cette muqueuse. On appelle **embryotrophe** ces premiers éléments nourriciers fournis au germe par les

tissus de la mère : débris de la couche compacte, cellules déciduales cytolysées ou encore vivantes, sphérules hyalines de nature fibrinoïde, débris glandulaires, normoblastes et leucocytes qui se dirigent en grand nombre vers l'œuf comme vers un corps étranger et auxquels doivent venir se mêler un peu plus tard des éléments sanguins de la série rouge qui deviendront — et rapidement — de plus en plus nombreux : nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

Cette période embryotrophique est assez mal connue : BRYCE et TEACHER ont trouvé, dès le douzième ou le treizième jour, des lacunes interstitielles sans endothélium remplies de sang maternel. L'œuf de PETERS (14, 15 jours), les œufs de LEOPOLD, de REICHERT, et de d'ETERNOD, âgés de 18 ou 19 jours présentaient des lacunes déjà gorgées de sang. Mais DELPORTE affirme avoir trouvé au dix-neuvième jour des lacunes remplies d'une sorte de « lait utérin ». D'après PALADINO, les pièces d'avortement, dont l'élimination s'accompagne toujours d'hémorragie, ne peuvent donner aucun renseignement précis ; seuls sont intéressants les œufs d'hystérectomie. Or, ces derniers sont entourés d'un liquide nutritif semblable au lait utérin, même au dix-neuvième jour.

Hématrophe.

Le point sur lequel tous les auteurs sont d'accord est que la période embryotrophique est *très courte* dans l'espèce humaine. Elle fait bientôt place à la **Période Hématrophique** (3^e semaine ? ou plus tard : 5^e et même 7^e semaine) où la nourriture fœtale est assurée uniquement par le sang maternel.

Quant au Stade intermédiaire, celui de l'**Embryotrophe hématique**, caractérisé par une hémorragie stagnante localisée, et qui est si net chez les Carnassiers, ces incertitudes sur la durée de l'Embryotrophe d'une part, diverses constatations chez des œufs plus âgés que celui d'ETERNOD d'autre part, permettent d'en nier l'existence dans l'espèce humaine.

Les Cinq phases de d'Eternod.

C'est donc à partir de cette période hémotrophique que nous pourrions suivre, avec assez de précision, cette **Formation du Placenta**. Il est classique de distinguer schématiquement, dans cette évolution, les *Cinq phases de d'Eternod*.

1^{re} phase : **Syncytium avilleux primordial**.

C'est la phase du plus jeune œuf connu : celui de BRYCE et TEACHER ; on peut aussi y ranger ceux de LEOPOLD, Von MÖLLENDROFF, MÜLLER, STREETER. Ce serait tous des œufs de 12 à 13 jours et mesurant : 1 x 1,5 mm.

On y distingue, en dehors du chorion ou derme mésoblastique planiforme, un ectoplacenta très épais comprenant une couche de Langhans et une couche syncytiale à *limites périphériques irrégulières, creusée de lacunes étroites* contenant par lacune une couronne de globules rouges maternels. La muqueuse maternelle présente l'aspect suivant : autour de l'œuf, il y a une zone de détrit ; plus loin, le chorion de la muqueuse utérine est intensément congestionné et certains des capillaires éclatent (ce qui serait à l'origine de l'injection sanguine d'emblée interstitielle du trophoderme) ; enfin les fibrocytes augmentent de volume et se multiplient abondamment.

II^e phase : **Trophoderme avilleux fruste**.

C'est le stade des œufs de PETERS et de LEOPOLD. Ce seraient des œufs de 15 à 17 jours et dont les dimensions sont supérieures ou égales à 1 mm. 5. C'est surtout à partir de ce stade que l'on distingue très nettement les deux assises de l'ectoplacenta :

- couche profonde, cellulaire, de LANGHANS ;
- couche superficielle, syncytiale, de Van BENEDEN.

Le derme mésoblastique envoie dans l'ectoplacenta des expansions courtes, non ramifiées et avasculaires. Les lacunes sanguines sont plus développées ; les capillaires maternels sont endigués par le trophoderme ; la congestion des tissus

maternels est encore plus intense ; les cellules conjonctives sont toutes transformées en cellules déciduales.

III^e phase : **Chorion villex diffus.**

Cette phase, serait, pour certains auteurs, précédée d'une autre, celle du *Trophoderme villex transitoire*. Ce qui amènerait à distinguer *six phases*. Comme ces auteurs mêmes, — et avec eux PRENANT, dans la thèse de NADINE LACHOWSKI (p. 9 et suiv.), — trouvent que cette phase du Trophoderme villex transitoire est *aberrante*, ne conservons que la division en Cinq Phases, seule admise par M. BOUIN. Cette phase du chorion diffus est celle des œufs de 18 à 19 jours, étudiés par GROSSER, REICHERT, AHLFELD, d'ETERNOD, VON SPEE. Mais ces auteurs ont donné le même âge à des œufs dont les dimensions varient... entre 6 et 16 mm. !

Quoiqu'il en soit, tous sont d'accord pour dire qu'elle est caractérisée par le développement des *villosités ramifiées et vascularisées*.

Pour ceux qui admettent la phase aberrante, il y aurait d'abord, des villosités abondantes, groupées en couronne sur les faces aplaties de l'œuf ; et il y aurait deux champs lisses, l'un dorsal, l'autre ventral ; la couche syncytiale trophodermique tapisse partout le tissu maternel, en formant ce que d'ETERNOD appelle la « coque trophodermique », — coque continue, et qui n'est interrompue que là où les capillaires maternels communiquent avec les lacunes sanguines.

Pour ceux qui admettent cette phase intermédiaire, il y aurait ensuite une néoformation de villosités du côté ventral de l'œuf.

Quoiqu'il en soit, les vaisseaux ombilicaux et chorio-placentaires finissent, en pénétrant dans les villosités primitives, par leur donner un *axe conjonctif vascularisé*, axe conjonctif qui est formé de mésoderme primaire. Ce sont les ramifications arborescentes ainsi constituées que l'on appelle **villosités secondaires ou choriales**.

L'on sait que les vaisseaux sont amenés à cet endroit du

chorion par l'**allantoïde**, tandis que leurs ultimes ramifications, qui se résolvent en capillaires dans l'axe mésodermique des villosités, se forment sur place à partir des *îlots syncytiaux* décrits par FLORIAN.

En Résumé, les villosités secondaires sont formées d'un axe conjonctivo-vasculaire et de l'ectoplacenta où l'on distingue, dans la profondeur la couche de Langhans, et à la superficie la couche syncytiale de VAN BENEDEN.

Pour d'ETERNOD, il n'y aurait pas, à ce stade, de villosités libres ; toutes adhèreraient au placenta maternel (villosités crampons).

IV^e phase : **Chorion touffu et chorion diffus.**

C'est la phase de l'œuf de 1 cm 7 de d'ETERNOD. A ce stade, l'œuf n'a pas plus de 20 jours, d'après BONNET ; tandis que pour BRANCA, il entre dans le 3^{me} mois lunaire. Admettons, avec WEBER, que cette phase dure pendant tout le deuxième mois, et nous n'aurons certainement pas commis trop d'erreurs d'appréciation.

L'œuf devient facilement une petite sphère à surface veloutée, légèrement aplatie dans le sens de sa hauteur entre le caduque basale et la caduque capsulaire. Il est *partout recouvert de villosités*, d'où le nom de **villex** (ou de **frondosum**) donné à son chorion.

D'après WEBER, ce n'est qu'à partir de ce stade que la nutrition de l'œuf est uniquement assurée par l'**Hémotrophe**, le sang maternel circulant entre les espaces intervillex. *La destruction du tissu utérin par les ferments du trophoblaste a définitivement cessé.* L'Embryotrophe ne se renouvellera plus. Ce qui en reste, — surtout des cellules déciduales en voie de cytolysé, — se trouve condensé avec les débris des cellules trophoblastiques dégénérées, et forme une couche irrégulière, discontinue, d'aspect fibrineux, qui se place à la périphérie des villosités choriales, séparant — incomplètement du reste — ces dernières du tissu utérin.

Le fait que le *plasmoditrophoblaste* cesse de creuser la paroi utérine non seulement arrête le renouvellement de l'Embryotrophe, mais aussi amène le *soulèvement de plus en plus net de la caduque capsulaire*, et la diminution concomitante de la cavité du corps utérin.

Et, tout au début du troisième mois, pour des raisons de pression et de modification de la circulation sanguine, les villosités choriales vont disparaître au contact de la caduque capsulaire et de la caduque marginale. A ce niveau, le chorion devient lisse, c'est le *chorion lève*. (Mais la persistance, en certains points de la capsulaire, des villosités choriales pourra donner naissance aux placentas succenturiés.).

Distendue progressivement, et amoindrissant à mesure la cavité utérine, le *caduque capsulaire* va s'accoler à la *caduque pariétale*. Leur fusion se fait au cours du quatrième mois (ce qui rend possible la **superfœtation** dans les trois premiers mois.). Dans la couche commune des deux caduques, s'enclavent les restes des cellules épithéliales et des cavités glandulaires, véritables kystes allongés dont la sécrétion est résorbée par la circulation sanguine.

V^{me} phase : **Placenta cotylédoné et chorion définitif.**

Cette phase est l'organisation définitive du gâteau placentaire, qui reçoit en son centre le cordon ombilical et présente une forme discoïdale cotylédonée.

Croissance en longueur et ramification de plus en plus grande des villosités choriales ; disparition de la couche de Langhans vers le quatrième mois ; organisation de la circulation sanguine du côté maternel ; — tels sont les points principaux qui marquent cette organisation définitive.

Placenta définitif.

A partir de *quatre mois et demi*, la structure du placenta doit être considérée comme définitive.

Nous avons vu que sa double origine a fait distinguer un *placenta fœtal* et un *placenta maternel*.

Placenta foetal.

Distinguons-y, pour la clarté de l'exposé : la *membrane* choriale et les *villosités* qui s'y implantent. (Pl/ I).

En partant de *l'épithélium amniotique*, et en remontant de là vers la superficie, la **membrane choriale** présente successivement :

2. — La couche fibreuse de l'amnios,
3. — Les restes du magma réticulé,
4. — Le tissu conjonctif fibrillaire du chorion,
5. — La membrane basale anhiste,
6. — Le plasmoditrophoblaste où se remarquent ça et là des bordures en brosse,
7. — Diverses formations surajoutées, enfin. dont nous reparlerons.

Le conjonctif fibrillaire du chorion dérive directement du mésoderme primaire. Des artères et des veines assez volumineuses s'y ramifient. HAPPE, DUBREUIL et RIVIERE y ont décrit des fibres musculaires lisses, que l'on retrouverait dans l'axe conjonctif des villosités.

L'intégrité du revêtement trophoblastique n'existe qu'au début de la gestation. Dans la suite apparaissent à ce niveau, des irrégularités de structure, des lacunes, et divers phénomènes de dégénérescence.

Enfin, à la surface de toutes ces formations anatomiques, viennent se développer des débris de villosités, de cellules déciduales et d'éléments trophoblastiques ; le tout, cimenté par une substance rappelant chimiquement la fibrine, constitue la *couche fibrineuse* de Langhans, encore appelée *anneau terminal hypochorial de Waldeyer* ».

Villosités. — Des quatre cents villosités primitives qu'il couvraient toute la surface choriale, il n'en persiste qu'une **vingtaine**, toutes situées du côté de la *caduque basale*, dans une zone correspondant à l'insertion du pédicule ventral de l'embryon sur le chorion. Chacune des villosités qui restent se

se ramifie en un « arbre villeux », dans les branches duquel pénètrent le tissu conjonctif et les vaisseaux du chorion. Ce conjonctif acquiert une structure fibrillaire ; les artérioles se résolvent, à l'extrémité de chaque rameau, en capillaires, au réseau desquels fait suite une veinule qui retourne au chorion. «

Autour de cet axe conjonctivo-vasculaire, et au dessus d'une mince *vitrée*, se trouve le *syncytium*.

Ce *syncytium* est une couche protoplasmique dont l'épaisseur varie de 30 μ à 40 μ , avec parfois de fortes saillies en forme de bourgeon ou de plaque. Les noyaux sont surtout abondants dans les zones épaisses où ils se regroupent en amas caractéristiques dans lesquels on rencontre des figures de division directe (DE KERVILY). Par places, la surface libre du *syncytium* présente une bordure en brosse ; et, dans l'épaisseur du protoplasme indivis, on reconnaît des mitochondries abondantes, surtout dans la zone supranucléaire (BENDA, DE KERVILY). Il existe aussi des grains de sécrétion de nature protéique et de petites vacuoles de graisse, réparties très inégalement.

Depuis D'ETERNOD, l'on admet qu'à l'origine, les villosités primitives sont toutes engagées dans la profondeur de la caduque basale. Mais les *ramifications de nouvelle formation* flottent pour la plupart comme *villosités libres* dans le sang maternel. Celles qui restent accrochées au placenta maternel constituent les *villosités crampons*.

Placenta maternel.

Ce qui, au contact du trophoblaste, reste de la caduque basale (ou *sérotine*) constitue la **lame basale de Winkler**. On lui reconnaît deux zones : la *zone spongieuse*, profonde, et la *zone compacte*, superficielle. Les deux zones réunies ont moins d'un millimètre d'épaisseur.

La **zone spongieuse** est richement vascularisée (artères utéro-placentaires). Elle est occupée par les pelotons des tubes glandulaires. L'on sait que c'est à son niveau qu'à la déli-

vance se décollera le placenta, « à la manière des timbres-poste que l'on détache le long de la ligne pointillée », si, du moins on peut ramener à une conception de géométrie plane... une figure à trois dimensions).

La **zone compacte** est caractérisée par l'abondance des *cellules déciduales*, qui ne sont autres que les cellules conjonctives du chorion chargées d'enclaves. Quelques-unes de ces cellules déciduales se transforment en *cellules géantes*. (Certains auteurs toutefois, se basant sur ce qui a été observé chez les Rongeurs, sont moins catégoriques sur cette origine des cellules géantes).

Le trophoblaste de l'œuf, en érodant la caduque basale, creuse des cuvettes où se logent les cotylédons du placenta fœtal. Ces « cuvettes » sont séparées les unes des autres par des *cloisons* ou **septa**. Ceux-ci ne sont autres, d'ailleurs, que des excroissances irrégulières, restes de la caduque basale, qui s'enfoncent dans les espaces isolant les cotylédons fœtaux.

Les cloisons intercotylédonaires ne traversent jamais tout l'espace compris entre la lame basale et le chorion : elles se terminent au milieu des lacs sanguins.

Après l'accouchement, la caduque basale, lame d'épaisseur inégale, se plissera fortement ; et aux zones correspondant aux arborisations villeuses, apparaîtront ce que l'on appelle les « **cotylédons** » du placenta maternel.

Enfin, à la périphérie du placenta, les villosités choriales creusent une gouttière circulaire dans l'épaisseur de la caduque basale. Ainsi, une partie de cette dernière paraît se retourner au contact de la membrane chorale de l'œuf, c'est la *lame obturante*.

Circulation placentaire.

Le placenta comporte *deux circulations entièrement distinctes* : La circulation maternelle et la circulation fœtale.

a) **Circulation maternelle** : Les artères à trajet flexueux, dites « utéro-placentaires », après avoir irrigué toute l'épais-

seur de la caduque basale (ou ce qui en reste) s'engagent *dans les septa* où ils perdent peu à peu leurs éléments musculaires et finissent par s'ouvrir *sur les faces latérales* de ces pseudo-cloisons. Le sang maternel débouche dans les **lacs sanguins**, qui ne sont autres que les fossettes dont nous avons parlé et où plongent les villosités choriales.

Ces lacs sanguins ne sont pas limités par un endothélium leur appartenant en propre, mais sont endigués par le syncytium de la plaque chorale, en bas, et par la surface de la lame basale, du côté maternel. Aux bords du placenta, ils sont encerclés par un épaissement de la lame basale réfléchie sur une étendue de deux à trois centimètres contre le « chorion », et formant ce qu'on appelle la « *lame obturante* » (WINKLER), la « *caduque placentaire sous-choriale* » (KOELLIKER), « *l'anneau obturant sous-chorial* » (WALDEYER).

Vers la circonférence du Placenta, les lacs, plus larges et moins encombrés de villosités qu'ailleurs, forment un système de lacune (plexus ou **sinus marginal**) qui s'ouvrent dans le système des **veines utérines**.

En résumé, entre les *artères* et les *veines* placentaires, il existe du côté maternel, une *circulation lacunaire*.

D'après KOELLIKER, le sang va suivant un courant qui se dirige *de la partie centrale du placenta vers les bords* : il est poussé par la pression artérielle maternelle et les contractions utérines ; en outre, il est possible qu'il soit aspiré par la pulsation des villosités dont le gonflement et la contraction soit synchrones au rythme cardiaque du fœtus.

Dans tous les cas, la circulation est *très ralentie* dans les lacs sanguins ; et ce ralentissement facilite l'**absorption** par les villosités.

b) Circulation fœtale.

Elle est réalisée par les *artères ombilicales*, où le sang est « noir » et par la *veine ombilicale*, par laquelle ce sang revient *hématosée*, au fœtus.

Les premières, continuation directe des iliaques primitives de l'embryon, s'arborisent dans le chorion placentaire et donnent des artérioles dans les bases d'implantation des villosités. Ces artérioles, avons-nous vu, se résolvent en *riches réseaux capillaires* auxquels font suite les veinules qui, par un chemin inverse, regagnent le chorion et forment, enfin, par leur réunion, la veine ombilicale.

Il ne peut donc exister de communication entre les deux circulations de la mère et du fœtus.

CHAPITRE II

De la signification biologique du Placenta

L'*observation* et l'*expérimentation* sont les seules méthodes dont les données nous permettent d'étudier la signification du Placenta.

De là première procèdent : la phylogénèse, d'une part, qui complète l'étude du placenta de la femme en le comparant à celui des espèces supérieures quant à l'apparition, à la structure ou à l'évolution, — et la physiologie, d'autre part, appliquée, depuis la formule de Claude BERNARD, à l'état normal et à l'état pathologique.

L'Expérimentation a enrichi nos connaissances de nombreux faits dont nous soulignons l'importance dans cette Revue Générale. Quant à nos recherches, qui doivent y rentrer, elles constituent, comme il a été annoncé, la troisième partie de cette thèse.

De là vient que ce chapitre comprend dans les subdivisions qui suivent, les données :

- 1.— de la *Phylogénèse* ;
- 2.— de la *Physiologie normale* ;
- 3.— de la *Pathologie* ;
- 4.— de l'*Expérimentation*,

dont nous faisons, en terminant, la (5) *Synthèse*.

1. — LES DONNÉES DE LA PHYLOGENESE

La *Formation du Placenta* chez la femme nous a montré, dans le chapitre précédent, comment sa double origine a pu faire, non seulement distinguer morphologiquement un placenta maternel et un placenta fœtal, mais aussi concevoir une *dualité fonctionnelle*.

Dans les pages qui vont suivre, nous verrons les conditions de son apparition dans l'Embranchement des Vertébrés, ses rapports avec les autres annexes embryonnaires, enfin sa constitution et son fonctionnement chez les espèces où son évolution est incomplète, arrêtée en quelque sorte, si l'on considère isolément chacune de ces différentes espèces, aux différents stades de ce que serait le développement idéal.

Rappelons d'abord que ces *annexes embryonnaires* ne se trouvent au complet qu'à partir des Reptiles. Les Poissons et les Batraciens ne possèdent que la vésicule ombilicale. ce sont des Vertébrés sans enveloppes embryonnaires, auxquels on donne le nom d' **Anamniotes**, et qui n'ont que des appareils paraembryonnaires accessoires caractérisés par un syncytium vitellin et une circulation extraembryonnaire.

Les **Amniotes**, chez lesquels sous la coque ou zone pellucide de l'œuf, il se forme des *annexes spéciales* assurant plus complètement la nutrition, la respiration et l'excrétion de l'embryon, comprennent :

- 1.— Les *Sélaciens*, dont l'œuf a des commodités d'échange avec le milieu aquatique.
- 2 et 3.— Les *Reptiles* et les *Oiseaux*, dont les annexes comprennent : la *vésicule ombilicale*, l'*amnios* et l'*allantoïde*.
- 4.— les *Mammifères* qui, en plus de ces trois annexes, en ont un autre, le *Placenta*.

Cette classification détache donc les Sélaciens de la classe des Poissons (Vide : BRACHET, in : *Traité d'Embryologie*

des Vertébrés, Masson, Paris 1935, 2^{me} édition, p. 332 s.q.). Mais, classiquement, on ne range parmi les Amniotes, que les Vertébrés *aériens*, ceux dont les annexes embryonnaires sont destinées non seulement à assurer la *nutrition* de l'Embryon; mais aussi sa *protection*.

D'autre part, il n'est pas rigoureusement exact de dire que le Placenta fasse son apparition chez les Mammifères. De même qu'entre les Amniotes et les Anamniotes se range le groupe intermédiaire des Sélaciens, de même il existe des groupes de passage entre les Mammifères placentaires et les autres Amniotes : ce sont les Mammifères protothériens et les métathériens. Les premiers comprennent l'ordre unique des *Monotrèmes*, caractérisé par l'absence de dents, l'existence d'un cloaque et l'oviparité. Tandis que les Mammifères métathériens sont constitués par l'ordre, unique également, des *Marsupiaux* qu'on peut, en un mot, caractériser par l'abréviation de la grossesse. Quant aux **Placentaires** (ou *Euthériens*, ils sont caractérisés par la viviparité, le parasitisme du fœtus sur la mère. Chez ces derniers, il n'y a *pas de matériaux nutritifs dans l'œuf* (œuf alécithe, ou oligolécithe), qui se développe dans l'utérus, simple partie différenciée des conduits génitaux maternels. C'est l'**allantoïde**, la seule annexe vascularisée, qui, en s'appliquant contre le chorion primaire, détermine la formation du placenta (excepté chez le Hérisson, comme nous le verrons plus loin).

Revenons aux formes de *transition*.

Adoptons, au préalable mais provisoirement (car nous verrons plus loin ce qu'elle pourrait avoir d'incomplet), la définition que Prenant a faite du Placenta et qu'EL DIWANY a reprise dans sa thèse de médecine : « Tout organe d'absorption fixé sur le milieu extérieur à l'œuf pour en soutirer les matériaux nutritifs dont l'embryon a besoin ».

Et suivons l'évolution de cette formation extraembryonnaire dans la série des espèces.

Chez les *Monotrèmes*, l'Embryon se développe aux dépens

du *vitellus* et du *mucus des glandes utérines*. Il n'y aurait jamais d'adhérence de l'œuf aux parois de l'utérus.

Mais, déjà chez les *Oiseaux*, MATHIAS DUVAL (1884) a décrit « une poche d'origine embryonnaire, formée d'épaisses « assises de cellules ectodermiques, doublée par l'allantoïde « vasculaire, entourant une masse albumineuse d'origine maternelle, à l'absorption de laquelle cette poche est proposée, « jouant ainsi, vis à vis d'elle, le rôle d'un placenta. » PRENANT a donné, à une telle formation, le nom de *Placentoïde*.

Et ce dernier auteur trouve déjà un vrai placenta, contrairement aux classiques, chez les Marsupiaux. et même chez les Sélaciens.

Dans les *vrais placentas*, dit-il, le chorion embryonnaire peut tirer ses vaisseaux de deux origines fœtales ; ou l'allantoïde ou le sac vitellin.

Ont un chorion à *vaisseaux d'origine vitelline* :

- les Sélaciens
- les Marsupiaux (Selenka, 1886)
- et le *Hérisson*, qui se présente ainsi comme un terme de passage entre les Métathériens et les Euthériens. (HUBRECHT, 1888).

Revenons aux Métathériens (Marsupiaux).

Chez eux, le chorion s'accolle, sans se souder à la muqueuse utérine ; l'œuf se nourrit de *l'albumine de l'oviducte* et du *mucus des glandes utérines*. La vésicule ombilicale est très grande, très vasculaire ; tandis que l'allantoïde est petite, peu vasculaire. La vie intra-utérine ne dépasse pas ou dépasse rarement huit jours. Le développement du fœtus, s'achève dans le Marsupium où il se nourrit du lait des quinze paires de mamelles.

C'est dans le groupe des *Euthériens*, chez lesquels le parasitisme de l'embryon est absolu et où les vaisseaux du chorion secondaire sont d'origine allantoïdienne, que le pla-

centa atteint le maximum de son développement, le terme de son évolution. Mais il y présente encore des « variantes », suivant les familles.

Depuis HUBRECHT, MATHIAS DUVAL, SEDGWICH, MINOT et HOUSSAYE, on distingue les placentas **indécidus**, où les tissus embryonnaires et maternels, par leurs surfaces l'une et l'autre gaufrées, contractent une adhérence capable de se dégager sans rupture tout en donnant lieu à des « échanges osmotiques », — et les placentas **décidus** où l'adhérence des tissus embryonnaires et maternels résulte de l'attaque de ceux-ci par ceux-là, de façon à constituer une continuité tissulaire aussi complète que dans une cicatrice ou dans une greffe.

Le placenta indécidu peut être *diffus* comme chez les Pachydermes, les Solipèdes et les Cétacés (villosités éparses) ou *cotylédonaire* (villosités groupées en nombreuses plaques, peu étendues) comme chez les Ruminants. Dans l'un comme dans l'autre cas, il y a une *quadruple barrière*, entre le sang foetal et le sang maternel : deux couches de parois, capillaires et deux couches épithéliales (« placenta épithélio-chorial »).

Le placenta cotylédonaire (Ruminants), type du placenta allantoidien imparfait, a l'avantage de présenter, surtout au « stade jeune » du développement, d'intéressants phénomènes, qu'on observe moins bien, et en tout cas pendant un temps plus court chez les espèces plus évoluées.

HALLER, le premier, en étudiant l'œuf de Brebis de 16 à 20 jours, attira l'attention sur un liquide blanc, ou blanc rosé, crémeux et de réaction alcaline, auquel il a donné le nom de « **lait utérin** ». Ce liquide, où HAMMARSTEN a trouvé 12 p. 100 de substances dissoutes ou en suspension albumine, grasse, cendres), serait très voisin du contenu vitellin de l'œuf d'Oiseau. Il serait sécrété par les glandes utriculaires de la matrice, d'après HALLER ; tandis que BONNET attribue son origine aux globules blancs, et TAFANI à la lyse des cellules épithéliales de la muqueuse et des glandes utérines. Ce dernier auteur aurait rencontré ce lait utérin, mais à un

moindre degré de développement, chez les Carnassiers, et même chez les Rongeurs et les Chéiroptères. En ce qui concerne ces derniers ordres, tous les auteurs ne partagent pas les vues de TAFANI, mais tous conviennent que le « lait utérin » de HALLER ne s'observe qu'aux tout premiers stades.

Cette découverte de HALLER est du plus grand intérêt, car l'œuf de 19 jours de DELPORTE et les jeunes œufs d'hystérectomie de PALADINO (les œufs de BRYCE et TEACHER, de LEOPOLD, de PETERS, de REICHERT, de d'ETERNOD n'étant — nous l'avons dit — que des œufs d'avortement), montrent l'existence chez l'œuf humain, d'un liquide nutritif comparable au lait utérin qu'on peut étudier avec plus de facilité, plus d'abondance et pendant un espace de temps moins court que dans le placenta indécidu, cotylédonaire des Ruminants.

Mais, ce n'est pas tout. TAFANI a découvert que l'existence des cotylédons correspond à l'existence de deux régions dans le placenta des Ruminants : une région respiratoire, celle des cotylédons, — et une *région nutritive* qu'il situe au niveau des « champs d'Estricht » qui ne sont autres que les parties lisses de la muqueuse où l'épithélium est cubique, reposant sur un chorion pauvrement vascularisé.

Une telle division du travail ne paraît pas exister chez la Femme.

Les villosités placentaires, au lieu d'être éparses, « diffuses » (comme chez les Equidés et les Pachydermes) ou groupées en cotylédons (comme chez les Ruminants) sont plus nettement localisées encore dans les *placentas decidus*.

L'on sait que parmi ces derniers, on distingue les *placentas zonaires*, disposés en ceinture autour de l'embryon (Carnivores, Proboscidiens) et les *placentas discoïdes*, disposés en « gâteau » circulaire du centre duquel part le cordon (Rongeurs, Chéiroptères, Insectivores et Primates).

Le placenta des Carnassiers représente, par sa structure histologique, la forme de passage entre le placenta des Ruminants et celui des Rongeurs (MATHIAS DUVAL : Recher-

ches sur le Placenta des Carnassiers, in : *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1893, 1894, 1895). La formation ectodermique qui se greffe sur la muqueuse utérine et végète dans la profondeur (encore appelée « lame ectoplacentaire ») enveloppe de toutes parts les vaisseaux (capillaires) maternels de la muqueuse utérine et les englobe dans sa masse. Mais tandis que chez les Rongeurs, les parois de ces vaisseaux sont résorbées et que le sang maternel arrive ainsi à circuler dans les lacunes creusées en plein plasmode ectoplacentaire, chez les Carnassiers au contraire, la paroi endothéliale des capillaires maternels subsiste ; et la formation ectoplacentaire, au lieu d'être formée uniquement d'éléments fœtaux, renferme, en plus, cette paroi endothéliale des capillaires où circule le sang de la mère (« **placenta endothélio-chorial** »). Entre le sang de la mère et le sang fœtal, il existe donc une *triple barrière* :

- la paroi capillaire fœtale,
- l'ectoderme
- et la paroi endothéliale des vaisseaux maternels.

Enfin, dans les **placentas discoïdes** (placenta de la Femme, des Primates, des Insertivores, des Chéiroptères et des Rongeurs), cette barrière est réduite à *deux* éléments, la paroi endothéliale des vaisseaux maternels étant complètement résorbée (« **placenta hémochorial** »).

Pour terminer, rappelons la formation du **Placenta discoïde du Cobaye**, le plus commun des Rongeurs utilisés dans les laboratoires, et dont, à notre tour, nous nous sommes servi dans nos expérimentations (Pl. II) :

Depuis les remarquables travaux de MATHIAS DUVAL (*Journal de l'Anatomie et de la physiologie*, 28, 1892, pp. 58-98 ; et pp. 333-453) qu'ont confirmés encore les études ultérieures de PRENANT et de ses élèves (EL DIWANY, NADINE LACHOWSKI), on y distingue, après ce qu'il appelle l'*inversion* des feuillets, **trois périodes** :

1. — formation,

Explication de la Planche II

Placenta du Cobaye (inspiré de Mattias DUVAL)

Figure I. — Période de formation :

1. -- cavité utérine ;
2. — caduque réfléchie ;
3. — caduque basale ;
4. — embryon ;
5. — cavité amniotique ;
6. — bourgeon allantoïdien ;
7. — noyau mésodermique où pénétrera le bourgeon allantoïdien ;
8. — calotte ectoplacentaire ;
9. — végétations plasmodiales ectoplacentaires.

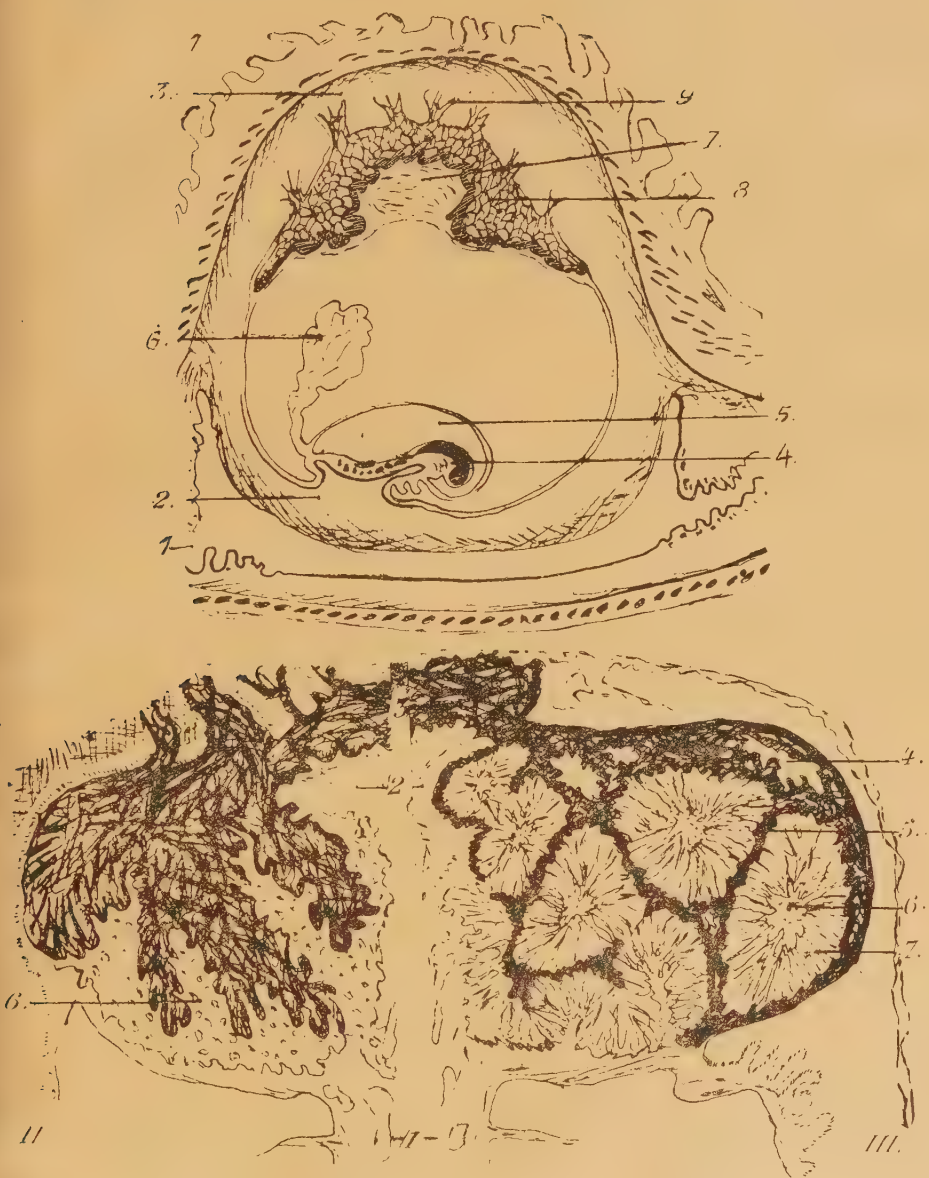
Figure II. — Période de remaniement :

1. — cordon ombilical ;
2. — noyau mésodermique ;
3. — restes du syncytium ectoplacentaire ;
6. — poussée mésodermique.

Figure III. — Période d'achèvement :

chiffres comme à figure II, et de plus :

4. — espaces sangui-maternels ;
5. — cloison périlobulaire ;
6. — vaisseau *centrolobulaire* venant de la poussée mésodermique ;
7. — substance striée du lobule.



p. r.-r. del

Placenta du Cobaye.

2. — remaniement,

3. — achèvement.

1^o) **Période de formation.** Elle s'étend du neuvième au dix-huitième jour, de suite après la nidation qu'a bien étudié VON SPEE. Elle est caractérisée par l'édification de l'ectoplacenta qui a la forme d'une calotte recouvrant l'extrémité adhérente de l'œuf cylindrique. Cette calotte représente deux couches dites lame externe et lame interne qui se continuent à leur pourtour. La « fente » qui sépare les deux lames se comble, le dixième et le onzième jours, par prolifération de la lame interne.

Au treizième jour, la formation plasmodiale, très développée, pousse des végétations dans le tissu maternel et présente des lacunes sangui-maternelles. L'ectoplacenta a déjà la forme d'un disque au centre duquel pénètre le bourgeon mésodermique allantoidien. Sur sa partie tournée vers l'utérus se forment des cellules géantes.

2^o) **Période de remaniement** (18^e au 25^e jour). C'est l'envahissement de l'ectoplacenta par les vaisseaux fœtaux allantoidiens. Cet envahissement se fait de bas en haut et de dedans en dehors, — et de telle sorte que les vaisseaux subdivisent l'ectoplacenta en lobes, puis en lobules, et enfin en *canalicules* ou *tubes*.

3^o) **Période d'Achèvement** (après le 26^e jour). Les *éléments ectoplacentaires se résorbent* si bien qu'à la fin de la grossesse, les vaisseaux fœtaux, revêtus de leur seul endothélium sont en contact direct avec le sang maternel. Le placenta rappelle alors, dans son ensemble, l'aspect d'un foie lobulé. On y distingue :

a) des *cloisons périlobulaires* plasmodiales, avec de grandes et de petites lacunes sangui-maternelles, et avec des vaisseaux fœtaux afférents.

b) des *vaisseaux centro-lobulaires* avec : au centre, de

vrais vaisseaux à parois minces, les efférents fœtaux ; à la périphérie des lacunes maternelles à paroi plasmodiale.

c) la *substance striée du lobule* qui comprend les capillaires fœtaux et les lacs sangui-maternels séparés par une paroi plasmodiale, d'autant plus mince que la grossesse est plus avancée. Le sang maternel circule du centre à la périphérie du lobule et le sang fœtal va de la périphérie au centre.

Pour compléter toutes ces données de la phylogénèse disons maintenant un mot de l'*Hématome placentaire*, qui a fait l'objet de longues études de la part de : R. BONNET (1877-1899 ; 1902-1903), MATHIAS DUVAL (1889-1895), HEINRICHS (1899-91), STRAHL (1890), HUBRECHT (1893-1899), SOBOTTA (1901), KOLSTER (1902-1904), JENKENSEN, ASAÏ, LEHNER (1913), soit chez les Carnassiers (DUVAL, BONNET), soit chez les Ruminants (BONNET, KOELSTER), soit chez les Rongeurs (DUVAL, HUBRECHT).

Dans le laboratoire de PRENANT, EL DIWANY (1916-1919) dans sa thèse de médecine, puis dans sa thèse de sciences, l'a systématiquement étudié dans les trois variétés de Placenta (Ruminants, Carnassiers, Rongeurs) ; tandis que les études de NADINE LACHOWSKI (1923) ont surtout porté sur le Placenta de la Femme.

EL DIWANY a donné la définition suivante de l'*Hématome Placentaire* (ou « Embryotrophe Hématique », NADINE LACHOWSKI) :

C'est l'ensemble des extravasats sanguins d'origine maternelle répandus entre la muqueuse de l'utérus gravide et l'épithélium chorial de l'embryon.

C'est toujours après le lait utérin qu'apparaît l'Embryotrophe hématique (ou Hématome Placentaire), — dans les cas du moins où ce lait utérin existe. — Nous avons vu que le lait utérin, caractéristique du placenta épithélio-chorial (Ruminants), est inconstant, difficilement décelable, peu développé ou très passager chez les Carnassiers et les Rongeurs ; et que ces auteurs ne sont d'accord ni sur son origine, ni

sur sa constitution. Produit de sécrétion ou produit de désagrégation d'éléments cellulaires maternels (cellules épithéliales, globules blancs), le lait utérin présente une composition qui serait particulière aux Ruminants, d'après BONNET. Et cet auteur donne le nom d'*Embryotrophe* à l'ensemble des substances, — (produits de sécrétion ou de désagrégation des éléments cellulaires maternels) — destinées à servir de nourriture à l'œuf des Carnassiers. Mais, depuis SCHÖNFELD, on applique le nom d'*Embryotrophe* à l'ensemble des substances destinées à la première nutrition de l'embryon.

L'*Embryotrophe* peut contenir des éléments sanguins (globules blancs, hématies) à côté des éléments épithéliaux ou conjonctifs maternels, tandis que l'*Hématome placentaire* (appelé aussi *Embryotrophe hématique*) ne contient que des éléments sanguins.

L'*Hématome placentaire*, chez une même espèce animale, se produit à une époque de la gestation toujours la même. Il est toujours localisée à une région bien déterminée du placenta.

Enfin, dernier caractère, l'*Embryotrophe hématique* est, non pas du sang circulant, mais une *hémorragie enkystée* dans une poche dont les parois vont pouvoir la désintégrer et la résorber d'autant plus facilement qu'elle est stagnante.

Les surfaces en contact avec cet hématome se présentent avec les caractères suivants : La muqueuse utérine est tapissée d'un épithélium à cellules cubiques, à l'état de repos, absolument passives à l'égard de l'hématome (sauf peut-être chez la Souris, — EL DIWANY —) ; par contre, la membrane choriale du fœtus est tapissée d'un épithélium à cellules cylindriques beaucoup plus hautes qu'en n'importe quel autre point du placenta. Reposant directement sur la masse de l'hématome, ces dernières en phagocytent les hématies.

Après la « digestion » des globules, les déchets en sont excrétés sous forme de pigments biliaires : hématorporphyrine, hématoïdine (« bordure brune » de la Chatte, « bordure

verte » de la Chienne) ; tandis que les produits assimilés se retrouvent dans le stroma conjonctif de la villosité : vacuoles, graisses, et surtout fer provenant de la désintégration de la molécule d'hémoglobine.

NADINE LACHOWSKI, dans sa thèse (Paris, 1923), se demande si on peut parler d'embryotrophe hématique chez la femme. D'après ses recherches histochimiques, c'est entre la sixième et la huitième semaine, que l'efer passe en masse dans le placenta. Ce fer provenant de la désintégration de l'hémoglobine, elle pense que c'est vers cette période que l'épithélium chorial doit phagocyter les éléments globulaires de l'hématome placentaire, si du moins celui-ci existe vraiment chez la Femme.

Mais, nous avons vu, au cours des chapitres précédents, l'incertitude de tous les auteurs sur les tout premiers stades du développement de son placenta.

Nous nous excusons de ce que ces données de la phylogénèse aient nécessité un exposé aussi long, du moins par rapports aux cadres de cette thèse. Elles servent de prolegomène à toute étude sur le placenta ; et leur expression ne saurait être plus réduite.

De leur examen, nous tirons les conclusions suivantes :

1. — D'une manière générale, la structure définitive du placenta peut servir à la *hiérarchisation des Vertébrés*. Toutefois, certains cas aberrants échappent à cette règle : l'origine ombilicale (et non allantoïdienne) du placenta du Hérisson, ou le placenta de la Femme qui est moins évolué que celui de la Lapine ou de la Cobaye. Sur ce point (*et de quibusdam aliis !*), l'espèce humaine n'occupe pas le sommet de la hiérarchie !

2. — La fusion entre les tissus maternels et fœtaux tend à devenir de plus en plus intime ; et la **barrière**, qui sépare

le sang de la mère de celui du fœtus, **devient de plus, en plus mince**. Persistant pendant toute la durée de la gestation chez les Ruminants, l'épithélium utérin disparaît de très bonne heure chez les Carnassiers et les Rongeurs. Puis à partir de ces derniers, l'endothélium des vaisseaux maternels disparaît de telle sorte que les villosités flottent dans un lac sanguin.

De *quadruple* donc dans les placentas indécidus, cette barrière n'est plus que *triple* dans les placentas zonaires, et *double* dans le placenta de la Femme. L'on sait que chez cette dernière, la barrière placentaire s'amincit encore davantage après le quatrième mois, avec la disparition de la couche cellulaire de Langhans. Mais c'est chez les Rongeurs (*hëmo-endothëliochoriaux*) que cet amincissement est poussé à son extrême limite : vers la fin de la gestation, même la couche syncytiale a disparu, et il n'y a plus entre le sang maternel et le sang fœtal que la mince cloison de l'endothélium vasculaire du fœtus (à la période d'achèvement). Signalons que NADINE LACHOWSKI a rencontré de place en place sur des placentas de femmes à terme, des capillaires fœtaux baignant directement dans le sang maternel. Entre le placenta de la Femme et celui de la Lapine ou de la Cobaye, se place celui de la Souris où le plasmode ne disparaît pas complètement : Ses noyaux persistent toujours très volumineux, mais le placenta est réduit à une nappe d'une extrême minceur.

La **Phylogénèse** ne peut, par ces diverses observations, nous donner de la *Barrière* qu'une notion purement *morphologique*. Mais cela nous suffit pour saisir que *plus le placenta évolue, plus cette barrière est perméable*. Et nous nous permettons de signaler, en passant, que, du point de vue pratique, bien des controverses stériles eussent été évitées si l'on avait eu un peu plus de prudence dans l'interprétation de certains résultats expérimentaux. Dans l'étude de la **transmission héréditaire** des maladies infectieuses, plus particulièrement, nous estimons qu'on ne doit pas hâtivement appliquer à l'espèce humaine, dont la barrière placentaire est double

placenta hémo-épithélio-chorial), les résultats expérimentaux obtenus avec les Bovins dont la barrière placentaire est quadruple (*placenta épithélio-chorial*), ou ce qui a pu se passer chez les Cobayes dont le *placenta hémo-endothélio-chorial* ne présente entre les deux sangs que la barrière unique et mince de l'endothélium vasculaire du fœtus.

3. — Du parallélisme que l'on connaît et que chacun sait, entre le développement du placenta chez la Femme et l'évolution du placenta dans la série des Vertébrés, il serait juste de tirer et d'utiliser, à bon escient tout ce qui pourrait servir à établir les tout premiers stades du Placenta de la Femme.

4. — La *réduction progressive* de la barrière placentaire présente un certain parallélisme avec le changement des substances nutritives destinées à l'embryon. La phylogenèse montre que la *Fonction nutritive* est la première qui apparaît; qu'elle est même la seule aux Istades élémentaires. Le placenta, faisant partie des annexes embryonnaires, est obligé de prendre part, évidemment, au rôle de protection qu'assurent en commun toutes celles-ci, et dont — par conséquent — nous n'avons pas à parler ici.

La fonction nutritive est finalement assurée chez les Deciduata par le sang maternel et les substances qui y sont dissoutes.

Parmi ces dernières, l'une des plus importantes est l'*oxygène*, qui fait apparaître une autre fonction d'ordre nutritif : la **Respiration**.

A notre connaissance, on n'a jamais posé la question de l'apparition de celle-ci dans le temps. A cette apparition, il nous semble qu'il y ait deux conditions :

a) Il faut qu'il y ait un sang circulant : ce qui est réalisé dans l'espèce humaine à la Troisième Phase de d'Eternod (18^e ou 19^e jour) et chez les Cobayes à la Deuxième période de MATHIAS DUVAL (phase de Remaniement : 18^e à 25^e jour).

b) Il faut qu'il y ait de l'hémoglobine chez le fœtus pour transporter l'oxygène maternel, — ce qui est réalisé, dans l'espèce humaine, à partir de la troisième semaine, d'après les recherches de NADINE LACHOWSKI. — Signalons que cet auteur n'a pas attiré l'attention sur l'importance du passage du fer sur la genèse de l'hématose.

5.— Y a-t-il une *localisation* des fonctions au niveau placentaire ?

Chez les Ruminants, il existe des régions respiratoires localisées aux cotylédons, et des régions nutritives situées au niveau des champs d'Eschricht.

Chez les Carnassiers, l'Hématome placentaire se reconnaît aisément à la localisation des « bordures » brunes ou vertes...

Et cela nous amène à nous poser cette question : Y a-t-il aussi, chez l'Homme, une localisation fonctionnelle en régions : respiratoires, nutritives, excrétoires, etc. ? Y a-t-il aussi des différenciations morphologiques correspondant à ces fonctions ? Nous verrons, plus loin, dans quelle mesure et comment on pourrait y répondre.

2. — LES DONNÉES DE LA PHYSIOLOGIE

Après avoir suivi la formation du Placenta chez la femme, puis son évolution dans la série des Vertébrés, et déjà entrevu, par les données morphologiques ainsi acquises, ses principales fonctions, il importe d'exposer brièvement les connaissances actuelles sur celles-ci.

Nous verrons plus loin, et dans un chapitre spécial, ce qu'il faut penser de sa fonction de *Barrière*. Et abordons son rôle, le premier qui apparaisse et le premier en importance (et non le seul comme le dit PRENANT, *vide supra*), dans la *Nutrition* du fœtus.

Le Placenta *puise* dans le corps maternel les aliments nécessaires au fœtus. Voici pourquoi nous disons : « dans le corps ». — « La mère, note Maurel, fait des réserves au « début de la grossesse ; le plus grand accroissement du « fœtus a lieu à la fin. Ce ne sont donc pas les aliments réellement absorbés et ne faisant que traverser le système « circulatoire de la mère qui servent à cette constitution. *Le « fœtus est donc fait réellement avec les substances nutritives de sa mère* ». Nous verrons plus loin comment Prenant et ses élèves l'admettent non seulement pour les substances albuminoïdes et tertiaires, mais aussi pour les éléments minéraux (Fe, Ca.). Ajoutons que c'est là une notion depuis longtemps acquise par les cliniciens. « L'enfant, disent-ils, se sert avant la mère ».

Mais, comme il faut le penser, ces substances nutritives ne sont incorporées au fœtus qu'après bien des transformations.

Mlle C. GUTMAN et Mme Georgette LEVY, au laboratoire de M. MACHEBŒUF (Institut Pasteur, 1933), en ont réalisé la démonstration, par une méthode d'une belle simplicité : Au moment de l'accouchement, le sang est prélevé chez la mère par ponction veineuse, tandis que pour l'enfant, on recueille

le sang qui s'écoule par le bout placentaire du cordon (veine ombilicale). Par ce simple dosage des principaux éléments, elles sont arrivées aux conclusions suivantes :

Il y a une différence de teneur en substances dissoutes entre le plasma de la mère et celui de l'enfant. L'extrait sec du placenta maternel est, par rapport à celui de l'enfant, plus élevé de 31 p. 100. Cette différence n'est pas explicable par une simple dilution, car certaines substances sont plus abondantes chez l'enfant que chez la mère : La teneur en cendres du plasma de l'enfant dépasse de 16 p. 100 celle du plasma de la mère.

D'autre part, dans le sang de la mère, il y a, par rapport au sang fœtal, trois fois plus de graisses et une fois et quart (28 p. 100) plus de protéides : une simple dilution aurait fait varier d'une manière rigoureusement parallèle la teneur en protéides et la teneur en graisses.

Pour tous les constituants des plasmas maternel et fœtal, ces deux chercheurs ont trouvé des rapports très dissemblables.

Et, Mlle C. GUTMAN et Mme Georgette LEVY concluent :

Le placenta est une *barrière infranchissable aux substances peu diffusibles* telles que les protéides et les lipides. L'enfant doit forcément les *synthétiser complètement à partir d'éléments plus diffusibles* et de poids moléculaire faible, tels que les sucres et les acides animés. Et même, pour les substances facilement diffusibles et non ionisables comme les sucres, il ne s'agit pas encore d'un simple équilibre de part et d'autre d'une membrane très perméable, car le sang de l'enfant s'est montré dans tous les cas moins riche en sucre que le sang maternel.

Sur ce dernier point, rappelons que Claude BERNARD avait décelé la présence du glucose dans le placenta, et que c'est depuis qu'on pense à la synthèse, par le placenta, du glycogène nécessaire au développement du nouvel être, fonction analogue à celle du foie chez l'adulte.

Revenons à l'assimilation des substances peu ou non diffusibles. Elles nécessitent une véritable *digestion* bien connue depuis longtemps.

ZUNTZ a, le premier, établi que les albumines étaient peptonisées par le placenta. ASCOLI y a isolé un véritable ferment protéolytique agissant en milieu acide. CHARRIN et GOUPIE ont étudié le comportement du ferment amylolytique vis à vis du glucose. SAVARI a isolé dans le placenta de la femme un diastase protéolytique, une amylase, une monobutyrylase, des oxydases directes et indirectes. NATTAN-LARRIER et FECAE ont constaté l'existence dans le placenta d'une lipase, d'une amylase et d'oxydases. Enfin W. LÖB et HUGUCHI auraient trouvé dans le placenta frais, des invertases et de la tyronase.

Mais le placenta n'assure pas seulement l'accroissement du fœtus *in-utero*. Il assimile aussi les matières qui doivent être mise en réserve (Fe, et peut-être Ca).

En effet, BUNGE (cité par HUGOUNENCO in : *C. R. Soc. Biol.* 1899, p. 337 et 523, et *Revue Générale des Sciences* 1901, 435) dès 1899 a fait les constatations suivantes. Les cendres totales du jeune animal présentent une analogie de composition très remarquable qui va presque jusqu'à l'identité avec les cendres du lait de la mère; — *excepté pour le fer* : le nouveau-né contient à peu près six fois plus de fer que le lait de la mère. Et le jeune animal doit posséder à sa naissance la réserve de fer nécessaire à son accroissement, car le lait ne lui en fournit pas.

Ces fonctions *d'assimilation* du Placenta sont certainement complétées par des fonctions *d'hématose* et même *d'excrétion* (LLUSIA), qui du reste rentrent dans les cadres de la nutrition. Mais sur les deux dernières on en est encore aux hypothèses. On est également réduit aux hypothèses, en ce qui concerne la fonction *circulatoire* du Placenta : celui-ci sécréterait des ferments qui empêcheraient le sang de coaguler, malgré *l'absence d'épithélium* et le *ralentissement* de la circulation au niveau des lacs sanguins.

A ces fonctions, insoupçonnées avant HOFBAUER (qui, le premier se rendit compte qu'il se passe dans le placenta des phénomènes plus complexes que la simple diffusion osmotique), sont venues s'ajouter, depuis les travaux de ces dernières années, diverses **fonctions glandulaires**.

Bien qu'il doive se produire, au niveau du placenta, certains phénomènes (sécrétion des ferments qui doivent agir sur place, excrétion probable de l'urée : — LLUSIA' —) comparables, fonctionnellement à certains processus de la sécrétion externe, toutes ces fonctions sont, par définition, de l'ordre *endocrinien*.

On savait, depuis longtemps que les femelles des Mammifères ingèrent leur délivre aussitôt après la mise bas. ENGELMANN, dans sa « Pratique des Accouchements chez les peuples primitifs » attribue cette coutume à certaines peuplades brésiliennes. En 1556, Jean de LEVY la signale aussi. En 1719, Germili CARER la constate en Sibérie. Et CABANIS rapporte qu'elle persiste encore chez certaines tribus du Maroc et du Soudan.

Mais ce fut COLLIP (J.-B.), mieux que BUTENANDT et que KLEIN (1929), qui, par ses recherches rigoureusement conduites, a marqué une date précise dans l'histoire hormonale du placenta.

Ce savant a étudié ou isolé du placenta quatre hormones.

a) — *La Folliculine* (déjà étudiée, du reste par DOODS et DICKENS, dès 1928) obtenue par extractions répétées avec l'éther, à partir d'une solution aqueuse acidifiée par l'acide acétique. Comme la folliculine ovarienne, elle provoque l'œstrus chez l'animal impubère, et chez l'animal castré.

b) — *L'Emmenine*, obtenue après traitement de l'extrait original libre de folliculine par l'alcool à 85°. Elle provoque aussi l'œstrus, sans modification des ovaires ; peut entretenir un œstus permanent, mais est sans action sur le Rat castré. Elle résiste aux sucs digestifs.

c) — *La troisième hormone*, analogue à l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse (rend turgescents et hémorragiques les follicules).

d) — *La quatrième hormone*, dont l'action est encore très mal connue.

Diverses recherches ont été poursuivies dans le même ordre d'idée par CAMPBELL, ARON, KLEIN. Et certains auteurs, — ayant constaté que l'administration de l'extrait placentaire, par l'intermédiaire de la mère aux nourrissons, stimule la croissance de ces derniers et fait augmenter leur poids, — se sont demandés si certains éléments présents dans le placenta n'agissent pas à la manière des *vitamines* (M. CLAVEL)

JEUDON a essayé directement le placenta chez les nourrissons vomisseurs présentant de l'intolérance au lait. Cette thérapeutique lui aurait fourni des améliorations remarquables.

Bernard SCHMILLON a étudié l'action des extraits placentaires sur les troubles de la ménopause naturelle ou provoquée.

Rusca VILLARDEL, de Barcelone, est arrivé aux conclusions suivantes, après une étude *histophysiologique* de la réaction des animaux d'expérience à son « Hormone placentaire » :

1. Ce produit donne lieu, dans le lobe antérieur de l'hypophyse, à des modifications histologiques pareilles à celles qui ont été décrites par STÖCKEL dans le lobe antérieur de la femme en état de gestation (diminution de 75 % des cellules éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, augmentation, en nombre et en volume des « cellules principales »).

2. — Il provoque l'hypertrophie des vésicules séminales chez le mâle et la deuxième réaction d'ASCHEM-ZONDEK chez la femelle. Son hormone ne serait pas du prolactin, attendu que celui-ci ne résiste pas à des températures supérieures à 60°, tandis que celle-là résiste à la température de 100° de sa stérilisation par l'ébullition.

3. — *Du point de vue de l'économie* en général, elle donne lieu, selon les doses, à une action congestive ou dégénérative sur le rein, le foie, la rate, l'intestin et le cerveau ; elle augmente la taille et le poids, et produit une grande hypertrophie nucléaire ; elle augmente la vitesse de coagulation et de sédimentation du sang ; elle diminue les acides céto-gènes du sang.

Enfin, en 1934, de l'analyse de ces diverses notions, R. JEUDON tire les conclusions thérapeutiques qu'il convient.

Quelles précisions nous donne l'analyse microscopique sur la localisation de ces diverses fonctions ?

Nous savons, de par l'étude de la formation du placenta chez la femme, qu'il y a là une *dualité organogénétique morphologique*, à laquelle doit correspondre une *dualité fonctionnelle*.

1. — En ce qui concerne le **Placenta maternel**, c'est POL GERARD qui, en mettant en évidence le rôle des cellules déciduales, a attiré l'attention sur les fonctions de cette partie.

Histologiquement, on sait le rôle de ces cellules dans la glycogénèse et l'on a toutes les raisons d'affirmer que les *fonctions endocrines* étudiées depuis COLLIP doivent être localisées aussi au placenta maternel, à la *zone compacte*, région des enclaves, région à grande circulation sanguine. Nous ne rangeons pas parmi les sécrétions endocrines (qui sont lancées dans la circulation générale) les sécrétions utilisées sur place (ferments) et qui doivent se produire au niveau des villosités.

2. — En ce qui concerne la **partie fœtale**, la plaque choriale et l'épithélium amniotique ne semblent pas présenter une bien grande activité. L'essentiel doit se passer au niveau des *villosités*.

L'importance des villosités est prouvée par la vaste surface

qu'elles couvriraient, *six mètres carrés et demi*, chiffre remarquable, dit FISCHER, comparé à celui de la surface cutanée de l'adulte, qui ne dépasse pas 1 m². 4. Chaque villosité, ou si l'on préfère chaque branche de chacun des vingt « arbres villeux », se caractérise, — on se rappelle — par la structure fibrillaire de son axe conjonctif, par sa riche vascularisation en réseau, et par le plasmode qui la recouvre et que double, avant le quatrième mois, la couche cellulaire de Langhans.

C'est au revêtement trophoblastique qu'on attribue l'importance majeure, dans la physiologie de la villosité. Histologiquement, c'est un **épithélium**. Et les principales de ses fonctions s'expliquent par les propriétés générales de l'*épithélium* :

1. — C'est, avant tout, un *tissu de revêtement* par excellence, une *barrière* dont nous aurons à connaître les propriétés ultérieurement.

2. — C'est aussi un tissu dont les propriétés rappellent celles des formations *glandulaires*.

L'anatomie comparée a pu nous montrer des exemples de différenciations fonctionnelles de cet épithélium de la villosité : au niveau des « champs d'Eschricht » et des cotylédons des Ruminants, au niveau des bordures vertes ou brunes des Carnassiers. Et nous avons ainsi appris, — chez des espèces moins évoluées que l'Humaine, — l'existence, au niveau du revêtement trophoblastique, de divers points dont la morphologie varie suivant qu'ils sont destinés à la « digestion », à la respiration, ou à l'absorption du fer.

A notre connaissance, une telle différenciation n'a jamais été signalée chez la Femme, — à moins d'attribuer une *signification particulière à la bordure en brosse*, que chacun peut voir en certains points du syncytium, ou aux *capillaires fœtaux*, dépourvus du revêtement syncytial et que NADINE LACHOWSKI a vu flotter, libres, dans le lac sanguin.

Mais l'on connaît, en revanche, la fonction principale du Placenta humain : son *rôle sécrétoire*. C'est le syncytium qui doit sécréter les diverses diastases (digestives, anti-coagulantes) *destinées à être utilisées sur place*. C'est lui qui absorbe les éléments nutritifs nécessaires tant à l'accroissement du fœtus qu'à la réserve prénatale (Fer, Calcium).

Quant à son rôle de *Barrière*, le plus simple et le meilleur moyen de l'explorer est l'étude de ses réactions aux éléments chimiques les plus simples à déceler, l'étude histochimique du *passage des métaux*.

3. — LES DONNÉES DE LA PATHOLOGIE

Le Placenta étant un organe difficilement explorable, *in vivo*, nous n'avons pas cru devoir négliger une source d'observations aussi intéressante, à priori, que la pathologie.

I. — En suivant la formation du placenta de l'origine à la délivrance, nous étudierons les phénomènes pathologiques qui peuvent se produire aux différents stades et en retiendrons les quelques faits saillants qui pourraient être utiles à l'intelligence de certains points de sa physiologie.

L'étiologie du *Placenta prævia* montre que là où la muqueuse présente des séquelles fibreuses dues à des lésions antérieures d'origine infectieuse, toxique, et même tumorale ou traumatique, les bonnes conditions maternelles de la *nidation* manquent.

Le *Chorio-épithéliome* (et dans une certaine mesure la môle hydatiforme) nous fait voir, — comme grossi à la loupe ! — l'une des propriétés de l'agent le plus actif du parasitisme fœtal, du *syncytium de la villosité*. Avant la fonction d'arrêt et d'absorption, il assure l'union intime et la fixation du produit de conception à la mère, en « érodant » les tissus maternels, puis en s'y « cramponnant » ; ce qui semble démontrer que c'est lui qui secrète les diastases placentaires. Et si le fœtus ne peut pas vivre sans lui, sa vie est indépendante de celle du fœtus, — à tel point que séparé de l'œuf, il garde sa pleine vitalité et même se développe dans de monstrueuses proportions...

Quant à l'insuffisance de la Barrière placentaire, elle est démontrée par le passage non seulement des germes infectieux mais aussi des produits toxiques (exogènes ou endogènes) qui aboutissent à la mort du fœtus, à l'avortement, du moins dans certains cas, car l'hérédosyphilis, l'asthme infantile (peut-être), ce qu'on appelait lymphatisme, et

ce qu'on appellera peut-être un jour l'hérédotuberculose, etc., montrent que l'enfant peut naître infecté ou intoxiqué mais vivant. Il est vrai qu'à côté de la perméabilité de la barrière, une autre conception peut se défendre : la lésion du placenta ; — et le fœtus pourrait mourir d'une insuffisance fonctionnelle de cette source vitale comme l'adulte peut mourir d'une insuffisance hépatique ou rénale...

II. — D'autres fois, c'est l'histophysiologie qui commande la pathogénie.

Les lacs sanguins où flottent les villosités deviennent, — bien que d'origine rigoureusement maternelle, — partie intégrante et exclusive du placenta. Ils ne sont presque jamais intéressés dans les hémorragies. C'est parce que le décollement placentaire se fait au niveau de la zone spongieuse, — la zone des culs de sac glandulaires et des *sinus utérins*, — que la béance de ceux-ci entraîne une hémorragie ou constitue une porte ouverte à l'infection.

III. — Mais plus nombreux sont les cas où la pathologie n'enrichit pas les connaissances physiologiques et où l'histophysiologie peut difficilement servir de base à une conception pathogénique. Alors, toutes les hypothèses sont permises.

Quand BRINDEAU et NATTAN-LARRIER, déclaraient, par exemple, que l'*éclampsie* était due à l'irruption du sang fœtal dans celui de la mère, on peut dire qu'ils ne faisaient là qu'une hypothèse incontrôlable, reposant sur une pétition de principe. L'hypothèse est le passage du sang fœtal dans les lacs maternels ; et la pétition de principe (encore qu'il ne soit pas impossible de contrôler ce dernier point) est l'intolérance maternelle vis à vis du sang du fœtus.

Et nous ne parlons pas de la dégénérescence calcaire, de la dégénérescence atrophique cotylédonaire, des diverses tumeurs du placenta où l'on n'a même pas pu bâtir la moindre hypothèse raisonnable, tant en ce qui concerne la pathogénie qu'en ce qui concerne la physiologie.

Les données de la pathologie sont donc insuffisantes. Seule *l'expérimentation* peut compléter celles de l'anatomie comparée et des diverses observations qui intéressent la « physiologie normale ».

4. LES DONNÉES DE L'EXPERIMENTATION

En apportant ici les acquisitions de *l'expérimentation*, et en envisageant ses possibilités, nous sentons ce que présente d'artificiel toute distinction entre l'observation et l'expérimentation, même si on définit celle-ci « *une observation provoquée* ».

Nous avons exposé, au chapitre de la Physiologie normale, les résultants qu'ont obtenus Collip ou Vilardell en inoculant à l'animal des hormones placentaires, puis en examinant les principales fonctions de son *économie*.

Ici, nous n'aurons à parler que des expériences qui intéressent le placenta vivant — et le placenta seul, — qui étudient ses réactions propres.

EL DIWANY regrette qu'on n'ait pas suffisamment utilisé les animaux de grande taille. A notre sens, la taille n'a pas une bien grande importance. C'est même un inconvénient, — car il serait trop onéreux de sacrifier assez souvent de grands Mammifères ! Seuls devraient entrer en considération la *famille* de l'animal et le degré *d'évolution* de son espèce dans la Série des Vertébrés. Au lieu d'avoir à choisir entre un petit Ruminant et un grand Carnassier, il nous semble plus logique de se demander si on va faire l'expérience sur un placenta indécidu diffus ou sur un placenta hémochorial.

Parmi les principales recherches expérimentales de ces cinquante dernières années, il faut citer celles de PORÁK. Cet auteur a été l'un des premiers à étudier (1877-1894) l'absorption des *médicaments* par le placenta et leur élimination par l'urine des enfants nouveaux-nés. PLOTTIER a fait des recherches du même ordre dans sa thèse de Genève (1897).

Après les médicaments, l'on a étudié le passage des toxines, des colorants, des hormones (M. Aron).

Puis, après ces corps complexes, on a estimé plus précis d'étudier le passage des *corps simples*.

Citons le travail de DE ARCHANGELIS sur l'Arsenic (Sul passaggio dell'Arsenico dalla madre al feto, — in : Rivista sperimentale di frenatria e di medicina legale, 1891, t. XVII, p. 121-155).

Dans le laboratoire de PRENANT, EL DIWANY d'abord (1916, 1919), NADINE LACHOWSK, ensuite (1923) étudièrent le passage du Fer. Cette dernière s'est intéressée de plus, à quelques corps simples — dont le Phosphore et le Plomb. C'est elle qui a établi que le fer passait entre la sixième et la huitième semaines (pour être mis en réserve dans le corps du fœtus. — BUNGE, 1889). Elle vit que le Fer (il en a été de même pour le Phosphore) injecté dans le péritoine d'une Cobaye ravidé, se disposait en fines granulations autour des vaisseaux efférents fœtaux centrolobulaires, tandis que dans le Placenta de la Femme, on en voyait sous les cellules de Langhans, en grains de plus en plus fins, à mesure que l'on s'approchait des vaisseaux fœtaux. Ce fut également NADINE LACHOWSKI qui établit que le Plomb ne passait pas à travers le placenta.

Mais c'est depuis les progrès de la *Métallothérapie* que l'étude des corps simples a pris une grande extension.

L'*Arsenic* a d'abord connu la grande vogue, jusqu'au jour où LEVADITI lança le *Bismuth* dans le traitement de la Syphilis (1924).

Dans sa thèse (Paris, 1935), un de nos anciens camarades de Montpellier, FIARÈS, après avoir fait la somme des travaux, poursuivis ces dernières années (VIGNES et DEJUST sur l'As, 1925, — UNDERHILL et AMATRUDE sur l'As, 1924 ; — LEONARD et LOVE sur le Bi, 1928 ; — CANDELA sur l'As, 1929), a poursuivi des recherches personnelles sur le passage de quelques métaux et métalloïdes. Par les moyens de la *chimie quantitative*, il a établi les rapports entre les éléments administrés à la mère et ceux retrouvés dans le corps du fœtus.

Au cours des recherches expérimentales touchant le placenta et dont nous venons d'énumérer les principales, les seules méthodes employées ont été celles de la *microchimie* (PRENANT et ses élèves) et de la *chimie quantitative des toxicologistes*.

Et l'on n'a étudié, au fond, que ce que nous appelons la « *Barrière Placentaire* » (et non : « le filtre »; — nous verrons plus loin pourquoi).

Or, ce n'est là que l'une des fonctions du Placenta.

Et la « grande question » qui se pose est, maintenant, la suivante :

— Que vaut l'expérimentation dans l'étude des *localisations fonctionnelles* (assimilation, respiration, excrétion) et des *phénomènes sécrétoires* (diatases, hormones) ?

— Et même, en ce qui concerne la « *barrière* », peut-on savoir si elle est continue, et ne présente pas de points faibles ? A-t-elle une *limite*, ou un *seuil* ?

La situation profonde du Placenta, comme l'importance vitale de sa signification, font que l'exploration ou le contrôle expérimental comporte, à ce niveau, le plus grand risque pour le produit de la conception. A cela s'ajoutent les difficultés ou les imperfections de la Technique.

Au cours de cette Revue analytique, nous avons essayé de *faire le point* des connaissances actuelles sur l'histophysiologie du placenta ; et — dans la mesure de nos faibles moyens d'en rechercher l'insuffisance sur certains points.

Nous pensons que d'utiles renseignements peuvent être fournis chez la femme par la *Radiographie* après injection intraveineuse de produit soluble opaque, comme on en fait pour l'étude des reins ou du foie.

L'Historadiographie, suivant la technique de M. le Professeur P. LAMARQUE (1936) est susceptible d'apporter des faits nouveaux.

Enfin, il nous semble que la *microbiologie* peut rendre d'assez grands services. On pourrait, par exemple, inoculer à la mère des *spirilles non pathogènes* et suivre leur passage au niveau placenta. Mais, il est une bactérie qui, nous semble-t-il, pourra être de la plus grande utilité, le B. C. G., qui a le double avantage d'être *avirulent* et d'avoir une *assez longue vitalité*. Les travaux de MAX B. LURIE à l'Institut Rockefeller (1934) ont en effet montré que le bacille bilié persiste plus de deux ans dans l'organisme du Lapin, et nous-même, à l'Institut Pasteur (1937), avons, au laboratoire de M. BOQUET, trouvé qu'il persistait environ 100 jours dans l'organisme du Cobaye.

On pourrait, par ce dernier moyen, suivre expérimentalement le comportement de la *barrière* vis à vis de l'*Infection*, ou étudier l'un des aspects de l'*Anatomie Pathologique* du placenta

CHAPITRE III

Synthèse

Ayant colligé les faits épars, dans quelle mesure pouvons-nous en faire la synthèse ? dans quelle mesure pouvons-nous pénétrer la signification biologique du Placenta ?

I. — Pour répondre à cette « question préalable », pour étudier les possibilités des différentes disciplines et en poser, — si c'est possible — les limites, il nous faut, avant tout, faire l'examen, *la critique des principales méthodes*.

a) Toujours qualitatives, moins que toute autre quantitatives, et moins indépendantes du « facteur personnel », les *méthodes Cliniques*, par leur décousu, par leur orientation exclusive à l'interprétation des cas pathologiques, et, si possible, à leur traitement, n'apportent à l'étude du placenta normal que fort peu de chose.

b) Les *méthodes biologiques* sont les plus fécondes, bien qu'elles se réduisent à l'observation et à l'expérimentation.

La simple constatation du « lait de Sorcière » chez le nouveau-né, par exemple, fait naître l'idée d'une action hormonale, d'une perméabilité possible de la barrière placentaire à une sécrétion maternelle (MAX ARON, GRANEL).

C'est de l'Expérimentation que se réclament les beaux résultats obtenus en inoculant à la mère les divers produits médicamenteux ou toxiques, ou l'étude des hormones placentaires.

Et à ces méthodes de la physiologie macroscopique, s'ajoutent les données de l'observation histologique.

c) *La Chimie* a apporté des notions nouvelles et riches, soit

par la méthode pondérante, soit par ce que PRENANT appelait « microchimie » et qu'actuellement on désigne sous le nom d'*Histo chimie*. La méthode pondérale ne donne qu'une appréciation globale, tandis que l'histo chimie, tant dans l'étude de la « constitution tissulaire ou cytologique que dans celle de la localisation des éléments étrangers, est limitée soit par le taux infinitésimal ou la forte dilution du composé en vue, soit par la difficulté qu'on a à « démasquer » les éléments en combinaison trop complexe.

d) De la Physique relève l'*Historadiographie* que nous avons utilisée. Peut-être la Radiographie, comme nous l'avons dit plus haut, pourra-t-elle un jour donner au niveau du Placenta, les renseignements ayant l'importance de ceux fournis ailleurs par l'artériographie par exemple. Dans l'un ou dans l'autre cas, on n'étudie que des éléments à poids atomique élevé.

e) Mais aucune de ces données ne peut se mettre en équation. Le Rapport *fœto-placentaire* est, que nous sachions, la seule expression mathématique qui intéresse cet organe.

II. — Qu'ont apporté les diverses disciplines à la connaissance de la Biologie du Placenta ?

r) L'*Anatomie Comparée* nous a permis de comprendre le rôle de protection des annexes embryonnaires.

C'est seulement après ce rôle de protection, que vient le rôle *nourricier*. La viviparité est le corollaire du parasitisme fœtal auxquels sont nécessairement soumis les œufs alécithes (ou oligolécithes). La Fonction nutritive du Placenta tend à passer de plus en plus au premier plan chez les espèces évoluées, chez lesquelles l'union tend à devenir de plus en plus intime entre le fœtus et la mère.

Au contraire, la *Barrière* placentaire tend à devenir de plus en plus mince. Et si le degré d'évolution de l'espèce est inversement proportionnel à l'importance de cette barrière, l'évolution du placenta de la Femme n'est pas poussée aussi loin que celle de la Cobaye ou de la Lapine.

Enfin, c'est à l'Anatomie comparée que nous devons l'hypothèse d'une localisation de fonctions à des parties fœtales déterminées du Placenta de certaines espèces.

b) La Physiologie, à l'état normal comme à l'état pathologique, macroscopiquement comme microscopiquement, nous apprend qu'à la double origine de l'organe placentaire, correspond une double polarité fonctionnelle. Vis à vis du **fœtus**, il assure la nutrition et l'intégrité biologique ; vis à vis de la mère, il a l'importance d'une glande endocrine.

III. — En essayant de faire le *Bilan des connaissances actuelles*, on peut aboutir à leur hiérarchisation.

a) Parmi les plus *solidement établies*, il faut citer :

La double origine à laquelle correspond la *dualité fonctionnelle* du Placenta ;

Le Rôle du Placenta maternel dans la sécrétion des *hormones* de grossesse ;

L'importance capitale du *syncytium* dans l'érosion des tissus maternels et la fixation du produit de la conception, dans la sécrétion des diastases, dans l'absorption des principes nutritifs, leur synthèse et même leur mise en réserve, dans la respiration enfin.

La réduction croissante de l'épaisseur de la barrière placentaire parallèlement à son évolution.

b) Mais des incertitudes demeurent en ce qui concerne les phénomènes de l'excrétion de l'urée ; et en ce qui concerne le pouvoir d'arrêt de la Barrière Placentaire, du moins vers la fin de son évolution : ce point est d'importance car de lui dépendent certaines conceptions pathogéniques sur l'hérédité de certaines affections, dont la Tuberculose.

c) Les *Inconnus* sont encore les plus nombreux !

On ne sait rien des tout premiers stades de la Placentation chez la Femme, des localisations fonctionnelles possibles, du rôle de la couche de Langhans (qui disparaît au beau milieu

de la gestation) ; La quatrième hormone de Collip est encore à l'étude.

Quant à l'explication par l'histophysiologie de certains phénomènes pathologiques observés dans les dégénérescences calcaires il faudra y renoncer pour le moment.

d) Devant tant d'inconnus et tant d'incertitudes, toutes les hypothèses sont permises.

On en a bâti sur le rôle respiratoire du Placenta, sur les phénomènes de l'absorption de l'oxygène et ceux du rejet de l'acide carbonique, sur l'excrétion de l'Urée et la sécrétion des ferments anticoagulants, sur la pathogénie de l'éclampsie et nous en passons.

IV. — Mais en se basant sur ce qui est bien connu, on accède à une connaissance suffisante de la signification biologique du Placenta. C'est bien, comme le dit PRENANT, « un organe d'absorption fixé sur le milieu extérieur à l'œuf pour en soutirer les matériaux nutritifs dont l'embryon a besoin. » A cela il faut ajouter la conception de MAUREL : « Le fœtus est fait avec les substances constitutives de la mère » (nous avons vu dans quelle mesure). Et comme il existe des actions réelles du Placenta sur la mère, il faut rappeler la formule de BAR : « Le Placenta est le régulateur de la *symbiose harmonique* entre la mère et le fœtus pendant la grossesse ».

Des données qui nous ont permis d'arriver à la compréhension de cette fonction placentaire, les plus importantes ont été celles fournies par l'Anatomie Comparée. Les données cliniques, nous l'avons dit, sont insuffisantes.

Quant à l'Expérimentation, elle est limitée par le risque couru par le Fœtus et les imperfections de la Technique. Nous avons vu dans quelle mesure, elle est actuellement réduite à l'étude histophysiologique de la barrière placentaire.

DEUXIEME PARTIE

DE LA BARRIÈRE PLACENTAIRE

CHAPITRE I

De la Notion de Barrière en Biologie

Nous avons vu comment fonctionne le Placenta dans l'absorption des substances nécessaires à la vie et au développement du fœtus. Nous savons qu'à côté de cette fonction nourricière, digestive plus exactement, il remplit des fonctions parallèles puisqu'assurant également la nutrition : Fonction Circulatoire, Fonction respiratoire, Fonction d'élimination des déchets. Il est acquis enfin que le Placenta, tant du côté maternel que du côté des villosités, a la valeur d'une glande endocrine complexe.

L'exploration de la Physiologie Placentaire, tant à l'état normal qu'à l'état Pathologique, montre que cet annexe assure non seulement la *Nutrition* mais aussi la *Défense* du Fœtus. Dans cette deuxième Partie, nous nous bornerons à souligner l'intérêt et l'importance de la réaction placentaire aux *substances nocives* pour le fœtus, qu'elles soient normalement contenues dans le sang de la mère ou qu'elles soient exogènes.

Ce pouvoir protecteur, ce pouvoir d'arrêt, doit jouer ici en faveur du Fœtus tout entier, à la manière du foie et de tout le système réticulo-endothélial, chez l'adulte, pour la préservation du sang circulant, ou de la Barrière hémoméningée pour la préservation du système nerveux central.

Toute science étant toujours, ici comme ailleurs, « une langue bien faite, » il nous faut dès maintenant, nous entendre sur la valeur des termes.

Nous ne pensons pas que le mot « filtre » suffise pour désigner ce pouvoir d'arrêt. Il suppose, certes, la possibilité pour certaines substances, ou l'impossibilité pour d'autres, de passer, — en somme un *choix* entre les divers éléments qui se présentent. Mais qui dit « filtre » n'envisagerait dans la question que l'aspect mécanique, ne verrait intervenir ou ne considérerait que des phénomènes physiques simples : — pression, volume moléculaire, poids atomique, pouvoir d'adhésion moléculaire, capillarité, charge électrique... Or, *le placenta est une membrane protoplasmique*, ayant des réactions propres, qu'il importe de considérer en elles-mêmes. Et, même si le mot filtre ne supposait pas un rôle passif, il ne suffirait pas ici, car jusqu'à présent, il n'a été appliqué que pour désigner les fonctions d'élimination (filtre rénal).

Le terme de **Barrière** serait peut-être plus propre, encore qu'il ne serve qu'à désigner par abstraction l'une des fonctions placentaires, — fonction de défense et d'arrêt — comparable à celle de l'épithélium intestinal ou mieux celle de la barrière hémoméningée.

Nous aurons à exposer, dans les pages qui vont suivre, le fonctionnement de cette barrière dans les deux sens (de la mère au fœtus, et du fœtus à la mère). Nous verrons son efficacité et ses points faibles, et enfin son intérêt dans nos recherches.

CHAPITRE II

Comment fonctionne cette Barrière ?

Le problème étant complexe, il est utile de décomposer la question : La Barrière a-t-elle un sens; une polarité ? Quels sont les éléments qui passent ? Quels sont ceux qui, décelés chez la mère, ne se retrouvent pas chez le fœtus ? Y-a-t-il des lois qui régissent ces passages ?

A ces questions auxquelles nous essaierons de répondre ici, nous en ajouterons une dernière sur les déficiences de la Barrière Placentaire et à laquelle correspondra un chapitre à part.

Du fœtus à la mère :

Aucune expérimentation n'a été faite et aucune n'est possible. On ne peut se baser que sur les données de la clinique.

La Barrière, qui comprend l'endothélium vasculaire, la gelée de Wharton, la couche syncytiale de Van Beneden et — avant le 4^e mois — la couche cellulaire de Langhans, paraît ne laisser passer que les produits d'élimination diffusibles : acide carbonique, urée et autres déchets azotés ; mais il nous semble malaisé de faire la part des villosités dans l'élimination des déchets de la désintégration protidique, puisque, dès que l'appareil urinaire est en état de fonctionner, ils sont déversés dans le liquide amniotique. Il est vrai que ce liquide, dont la quantité est d'environ un litre, au sixième mois diminue progressivement d'importance de cette période à la naissance, et que, dans les 10 gr. de substances dissoutes ou en suspension qu'il contient en moyenne, il n'y a pas que des produits urinaires, il y a aussi des débris cellulaires

d'origine ectodermique. Quoi qu'il en soit, ce serait une erreur de croire que le fœtus, organisme jeune, élimine les déchets azotés dans d'aussi importantes proportions que l'adulte. Ce sont là autant de facteurs qui rendent difficile l'appréciation de la part placentaire dans l'élimination des produits de la désintégration protidique.

Ici, nous demandons ce postulat : *Seules les substances nuisibles au fœtus franchissent la Barrière placentaire dans le sens centrifuge.*

Le Placenta doit assurer « l'intégrité physiologique du fœtus », suivant l'expression de Bouin. Nous avons la conviction que cette intégrité, relative dans le sens centripète, est rigoureusement maintenue dans le sens qui va du fœtus à la mère, sauf, sans doute, pour les déchets nuisibles.

A l'appui de cette conviction, nous signalons deux constatations de valeur inégale, l'une clinique, l'autre expérimentale, et dont les conclusions, bien qu'irréfutables, ne peuvent pas être généralisées, à toutes les substances, et ne constituent de ce fait, que ce que les théologiens appellent des motifs de crédibilité.

Les voici :

1. — Aucun cas d'insuffisance endocrinienne maternelle ne s'est vu amélioré par la gravidité. En particulier, nul n'a constaté un diabète pancréatique rétrocéder par la croissance du produit de conception, — alors que les physiologistes montrent que la sécrétion d'une portion glandulaire conservée — et si minime soit-elle — peut assurer la régularisation d'une fonction.

2. — Tous les bactériologistes savent que la conservation d'une portion de rate — si minime soit-elle — protège la Souris contre l'éperythrozoon. Mais, après une splenectomie, la gravité ne protège pas la Souris contre cette infection latente. Il est vrai que le sang maternel ne saurait traverser la rate du fœtus.

De la mère au fœtus.

Nous pouvons considérer que, dans ce sens, la Barrière Placentaire se réduit uniquement au syncytium et (si elle existe encore) à la couche cellulaire de Langhans. La gelée de Wharton et les vaisseaux des villosités font en effet partie intégrante des tissus fœtaux ; et il suffit que les éléments venant de la mère y parviennent pour qu'ils soient lancés dans tout l'organisme conçu.

C'est seulement à ce sens de la mère au fœtus que nous appliquerons, dès maintenant, toutes les questions qui vont se poser.

Quels sont les éléments qui passent ?

Les ayant découverts chez la mère, on n'a qu'à les rechercher chez le fœtus. Ce n'est qu'une nomenclature à faire, mais à laquelle les chimistes doivent ajouter sans cesse.

Les gaz que véhicule le sang, soit normalement comme l'oxygène, soit accidentellement comme les gaz toxiques (Expérimentation avec le chloroforme qui, administré à la mère, passerait chez le fœtus sans exercer sur lui une action nocive) traversent aisément le placenta et semblent n'obéir qu'aux lois générales de la diffusion des gaz à travers les membranes vivantes.

Il en est de même des *cristalloïdes* contenus dans le sang maternel : substances inorganiques salines, composés métalliques (*Fer*, thèse de Nadine LACHOWSKI), organiques (alcool, éther, chloral), les *vitamines* aussi, l'organisme fœtal étant, d'après les conceptions scientifiques actuelles, incapable d'en réaliser la synthèse ; les *matières colorantes* usuelles (Bleu de méthylène, bleu trypan) passent également (GOLDMANN).

Enfin, nous verrons plus loin dans quelles conditions passent les *germes infectieux*.

Quelles sont les substances qui, décelées chez la mère, ne se retrouvent pas chez le fœtus ?

1. — Toutes les substances *peu diffusibles* : *lipides*, et à plus forte raison, *protides* : le fœtus doit les synthétiser complètement à partir d'éléments plus diffusibles et de poids moléculaire faible (Mlle GUTMAN et Mme Georgette LEVY, vide supra).

2. — Les Toxines (EHRlich).

3. — Les Venins (Extraits de Sangsue : DELEZENNE ; WERTHEIMER).

4. — Les Hormones (ARON).

5. — Les microbes immobiles (B.K. « *visible* ») ou peu mobiles ?

Y a-t-il des lois qui régissent ces passages ?

Par ce qui précède, nous savons que le Placenta est vraiment « un centre de triage ». Ce triage doit se faire suivant certains principes, suivant certaines lois.

Il y a d'abord les principes physiques simples : ceux de l'*osmose* en particulier (passage des substances diffusibles, — arrêt des substances peu diffusibles). La *Concentration* « hautes doses » intervient aussi, mais il est évidemment impossible, quelle que soit la perfection de l'outillage expérimental, de faire des recherches biologiques qui puissent, sur ce point, aboutir à quelque formule mathématique.

Enfin, la villosité, étant, comme nous l'avons signalé plus haut, une membrane protoplasmique, obéit, par surcroît, à des lois propres, encore plus complexes, qui — en présence des composés chimiques nocifs (toxines, venins) — la font réagir au mieux des intérêts du fœtus.

Mais ce serait méconnaître un des aspects les plus caractéristiques des phénomènes biologiques que de ne pas supposer que ces lois ne sont pas absolues :

1. — En dehors de tout processus pathologique, elles seraient en défaut à la fin de la gestation (et surtout, au moment du décollement placentaire, avant le « partum » (KEIFFER, cité par M. Fr. GRANEL.)

MAX ARON a montré que les matières colorantes colloïdales (bleu trypan) en particulier, et les particules solides (de préférence à l'état colloïdal) en général, peuvent franchir *vers ce moment*, la barrière placentaire. Il en serait de même des germes pathogènes immobiles ou peu mobiles (B. K.) et de certaines hormones : hormones préhypophysaireâ thyroïdienne, langhéranienne, folliculine à haute dose (Phénomènes de la menstruation fœtal, RENOUF, Fr. GRANEL.)

On peut penser que la faible résistance du placenta, en fin de grossesse, est due à la disparition de la couche cellulaire de Langhans, si l'on ose faire une comparaison entre la barrière placentaire et la *barrière intestinale* : celle-ci ne serait effective que lorsque, de syncytial, l'épithélium intestinal devient cellulaire (DISSE, Berlin, Klin-Woch, n° 1, 1903).

2. — Les cas pathologiques montrent que le mince revêtement syncytial de la villosité ne se comporte **pas** comme un « **filtre parfait** » :

On connaît depuis longtemps sa perméabilité aux *anticorps*. Nous verrons plus loin qu'il est traversé par les *germes infectieux invisibles* : (variole, rougeôle), et qu'un problème d'une importance capitale est ainsi soulevé qui ébranle la pathogénie classique de la Tuberculose. Enfin, ce filtre n'offre pas une barrière assez résistante aux parasites doués de mouvements propres : tréponèmes, trypanosomes, leishmania.

CHAPITRE III

Barrière placentaire et Pathologie

Dans les deux chapitres qui précèdent, nous avons entrevu l'essentiel, en ce qui concerne le fonctionnement de la barrière placentaire.

Mais, malgré le développement que cette revue générale n'a pas manqué de prendre, nous n'avons pas voulu la terminer sans l'avoir complétée par l'exposé, — que nous avons annoncé plus haut — des connaissances actuelles sur les déficiences de cette barrière, pensant que la pathogénie de ces déficiences n'est pas inutile à la compréhension de la physiologie placentaire.

Ainsi, nous étudierons ici plus particulièrement le comportement de la barrière placentaire :

1. — Vis à vis des *Intoxications* ;

2. — Vis à vis des *Infections* (qui, toutes se font par la voie sanguine, la voie amniotique étant des plus douteuses).

1. — En ce qui concerne les *Intoxications*, nous renonçons à parler ici de celles dites « endogènes » (maladies maternelles de la nutrition), où c'est l'œuf tout entier et non seulement le placenta qui est intéressé, et où la complexité des lois de l'hérédité intervient, et ajoute à l'incertitude des conceptions pathogéniques.

Nous n'aurons en vue que les *Intoxications exogènes*, que seule l'expérimentation peut provoquer ou contrôler.

La Barrière placentaire assure mal contre elles la protection du fœtus.

Nous avons vu sa perméabilité aux corps toxiques diffusi-

bles : anesthésiques généraux, chloral. alcools. Mais elle demeure infranchissable aux poisons dont le poids moléculaire est élevé : venins, toxines organiques.

Quant aux sels métalliques, les uns passent, les autres pas. Le fœtus peut « faire » une intoxication saturnine, mais rester peu sensible à l'action nocive de l'arsenic.

Depuis l'extension de la métallothérapie, il serait de la plus haute importance de pouvoir déterminer les lois auxquelles serait soumis le passage des métaux. Tout ce qu'on sait pour le moment est que le *poids atomique* n'y intervient pas, ainsi que l'a établi FARES : deux corps ayant un poids atomique extrême, Li ($P = 7$) et Pb ($PA = 207$), passent tous les deux ; de deux corps ayant un poids atomique voisin, l'un — Br ($PA = 80$) — passe, tandis que l'autre — As ($PA = 75$) — ne passe pas.

2. — En ce qui concerne les *Injections*, il était classique de dire que seuls passent les germes pouvant se déplacer par *un mouvement propre*. Cela est certainement vrai pour les parasites. Mollaret, à l'Hôpital Pasteur de Paris, a trouvé des trypanosomes, dans le liquide céphalorachidien d'un nouveau-né de cinq jours dont la mère avait été du côté de Fort Archambault.

Et l'on peut accuser l'infection par voie transplacentaire dans les deux cas de Leishmaniose découverts, l'un par Nicolle (Tunis) chez un enfant de cinq mois, et l'autre par Nattan-Larrier chez un enfant de six semaines, — étant donné que l'incubation de cette infection est de plusieurs mois.

Beaucoup d'incertitudes demeurent sur le passage des bactéries malgré les recherches de Rosa PAVLOVSKI et de SLOBOSIAN.

Beaucoup d'auteurs admettent le passage des germes virulents infra-visibles. Si bien qu'actuellement on admet que seules les bactéries visibles ne traversent pas le placenta, bien qu'on ne sache pas grand'chose du comportement de ce dernier dans les *avortements* dus aux brucelloses, à la grippe, aux infections éberthiennes, etc...

D'autre part, on sait, depuis Ehrlich, que les toxines ne traversent pas le placenta. Mais la clinique montre et le laboratoire confirme l'existence chez le nouveau-né de divers anticorps, dont la complexité moléculaire est du même ordre que celle des toxines. Ceci ferait supposer que la barrière placentaire est perméable à plus de bactéries qu'on ne le croit.

Nous pouvons penser par là que les notions classiques devraient être révisées en ce qui concerne le passage de ces dernières. Sans tomber dans la généralisation hâtive, le cas suivant de MONLONGUET et L. GASNE, montre nettement un passages de bactéries à travers le syncytium des villosités.

A la séance du 2 décembre 1935 de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, ils ont présenté un cas de *Thromboses microbiennes dans les vaisseaux fœtaux du placenta*.

Voici leur observation :

Une femme enceinte de 3 mois $1/2$, bien portante, perd les eaux la nuit sans aucun symptôme prémonitoire. Trois jours après, elle fait sa fausse couche avec une température de $39^{\circ}5$. Au bout de quelques heures, Monlonguet fait une délivrance artificielle et retire un placenta gros et blanc dont l'examen histologique montre que tous les vaisseaux des villosités fœtales sont comblés par une thrombose microbienne. Le microbe paraît être du staphylocoque. En dehors des vaisseaux fœtaux, il n'y a pas trace d'infection. Les vaisseaux maternels de la caduque sont normaux.

Pour terminer, voyons le comportement du placenta vis à vis des germes de la Tuberculose et de la Syphilis.

Barrière Placentaire et Tuberculose

« De tout temps, dit SERGENT, les médecins et même le public extra-médical ont été frappés par le lourd tribut payé à la tuberculose par les descendants de tuberculeux, »

Et c'est ainsi qu'à côté de la doctrine de la contagion, prenait place celle de l'hérédité. GRANCHER lui-même, l'apôtre de la prévention, disait : « L'hérédité est incontestable, quand la formule reste vague ». LANDOUZY a cru trouver une formule heureuse, sinon définitive, en affirmant l'hérédité de terrain et en admettant un certain degré d'hérédo-immunité.

Une seconde formule, celle de l'hérédité de graine, simple hypothèse à l'origine, prit naissance et s'est développée grâce aux acquisitions de ces dernières années.

BAUMGARTEN dans son travail de 1891, affirme que des bacilles de Koch, après avoir traversé en petit nombre le placenta, créent de très discrètes lésions dans certains organes au cours des premiers mois ou au plus tard des deux premières années de la vie.

En 1910, FONTES découvrit une forme filtrable du germe tuberculeux qui a la particularité de reproduire chez l'animal d'expérience une tuberculose anormale, caractérisée par l'absence du chancre d'inoculation, par l'apparition d'une cachexie chronique mortelle et d'hypertrophie ganglionnaire non caséuse, — tuberculose donc totalement différente de celle du type VILLEMIN avec nodules, cellules géantes et caséification.

On pouvait, dès ce moment, se demander si ce virus susceptible de traverser une bougie filtrante, ne pourrait pas traverser aussi le placenta. La possibilité d'une telle traversée est démontrée : par les statistiques vétérinaires, d'une part, qui relèvent, dit SERGENT en 1936, une centaine de cas de tuberculose chez les bovins nouveau-nés ; cliniquement, d'autre part, WHITMANN et GREEN, ne relevaient en 1923, dans toute la littérature que 113 cas authentiques et 519 cas douteux.

Expérimentalement, CALMETTE et VALTIS, avec NEGRE et BOQUET, apportèrent le 19 octobre 1925, la première démonstration expérimentale du passage des éléments filtrables au travers du placenta des femelles gravides. Quant à la pathologie humaine, ce passage transplacentaire du virus invisible, de la femme tuberculeuse gravide au fœtus, fut découvert

par ARLOING et DUFOUR qui communiquèrent les résultats de leurs recherches à l'Académie de Médecine le 26 Mars 1926.

Barrière Placentaire et Syphilis.

On répète, depuis BAR, que la « Syphilis est la grande avorteuse ». Et même si la grossesse n'a pas été interrompue, l'avenir du produit de conception est lourdement hypothéqué. Si la mère est syphilitique et quelle que puisse être la réaction de Wassermann ou ses variantes, (les modifications humorales de l'état de puerpéralité semblant troubler les réactions, déjà assez incertaines en dehors de cet état), l'enfant naît *hérédo-syphilitique*. A la Clinique Baudeloque, COUVELAIRE trouve 13 % d'hérédo-syphilis dont 3 % seulement avec sérologie positive. Enfin, 60.000 enfants, par an, meurent, en France, d'hérédo-syphilis.

Cette terrible hérédité de la syphilis est l'une des notions les plus solidement établies de la biologie médicale. Ce dont on discute encore, c'est uniquement sa pathogénie. Et, une fois de plus, il nous est donné d'assister à l'incertitude des théories scientifiques, comparées aux données cliniques qui, bien comprises, ne trompent jamais.

Nous allons considérer successivement les deux problèmes de la transmission paternelle et de la transmission maternelle.

La virulence du sperme des sujets syphilitiques récents a été démontrée par les expériences de NEISSER, MULZER, FINGER et LANDSTEINER, ULENHUT et MULZER. Puis, MARCEL PINARD et HODE ont mis en évidence la présence de tréponèmes dans le sperme de Syphilitiques ?

Mais, disent NICOLAS et GATE (de Lyon) l'infection d'origine paternelle doit être très exceptionnelle. En effet, en expérimentant sur la forme spirillaire, la première et la mieux connue, ERICH HOFFMANN, de Bonn (1928), puis MATZENAUER, de Vienne (1929) ont abouti à cette conclusion qu'il n'y a pas de *syphilis germinative*, et partant, *pas de syphilis paternelle directe*. Quant à la forme infravisible du virus syphili-

tique, entrevue par Truffi dès 1913, puis recherchée par HOCHSINGER (Ueber Angeborene Syphilis, in : Wiener med. Wochen. 1923), et étudiée par la suite par LEVADITI, Mlle SCHOEN, et SANCHEZ-BAYARRI, — si sa virulence cliniquement soupçonnée par ALMKIRST (Wiener Klin. Vorh, 24 janvier 1929 : femme séparée d'un premier mari syphilitique, puis remarié à un homme sain), a été expérimentalement démontrée par PIERRE LEPINE (Presse Médicale, 19 Août 1931), — il semble qu'elle ne peut se transmettre directement du père au produit de conception que dans la réunion d'un ensemble de circonstances fâcheuses exceptionnellement réalisables (NICOLAS et GATES : — père en pleine évolution de syphilis septicémique des testicules ou des voies efférentes.)

La *Transmission maternelle* est donc presque toujours exclusivement mise en cause.

Mais quand et comment s'effectue l'infection de l'Enfant par sa mère malade ?

I. — Les statistiques de Fournier montrent la virulence particulière de la *Syphilis antéconceptionnelle* :

a) Elle peut être *ovulaire* : si pour FRANCOTTE, l'ovule rejette le microbe ou meurt, pour LEVADITI, au contraire, l'infection germinative, ovulaire est possible. Et ce dernier auteur base son affirmation sur des arguments tirés de la biologie comparée :

- i. — dans la spirochétose des Poules, on voit un très grand nombre de spirilles à l'intérieur de l'ovule ;
- ii. — sur la tique, vecteur de la fièvre ondulante, le spirille pénètre dans l'ovaire fécondé ;
- iii. — dans la pébrine des Vers à soie, PASTEUR a montré que les corpuscules parasites passent des vers malades au papillons qui en sortent et de ces derniers à leurs œufs qui en se développant donnent naissance à des vers à leur tour parasités.

b) — la syphilis maternelle peut être *embryonnaire* contrairement à l'affirmation de la plupart des accoucheurs.

c) — Elle est *surtout fœtale*, par *infection transplacentaire* (passage direct à travers le placenta sain ou lésions syphilitiques du placenta par extension des lésions maternelles). Depuis les travaux de ZAENGER et surtout de KLAFTEN, l'on sait que le foie fœtal est bourré de tréponèmes qui y sont parvenus par la veine ombilicale.

II. — Quant à la *Syphilis postconceptionnelle*, pour être moins sévère à l'endroit du pronostic fœtal, elle n'en infecte pas moins le fœtus.

Lorsque la syphilis n'a été contractée qu'au septième mois de la grossesse, l'enfant pourrait parfois échapper à la contagion ; et lorsqu'elle n'a été contractée qu'au huitième ou au neuvième mois, l'enfant naîtrait presque toujours indemne. Mais la positivité des examens sérologiques, comme l'innocuité de l'allaitement maternel (loi de PROFETA) démontrent que s'il naît indemne, ce n'est là qu'une apparence.

L'on connaît les *lésions* du placenta syphilitique : il est hypertrophié, œdématié ; son poids dépasse 800 gr. et le rapport de ce dernier avec celui de l'enfant (vivant ou non) est supérieur à 1/5. Il est de couleur rose sale, dite chair à saucisse. Histologiquement, on trouve des lésions de sclérose périvilleuse, et de sclérose périartérielle au niveau du placenta, du cordon et du foie (artérite syphilitique). Enfin, il n'est pas besoin de rappeler qu'il ne joue pas le rôle de filtre vis-à-vis du tréponème parce que le foie en est bourré.

Ce qui pour nous est surtout intéressant, car elle montre le comportement d'une barrière placentaire normale et saine, la mère elle-même étant jusque là saine, c'est la *syphilis postconceptionnelle*.

Dans l'infection antéconceptionnelle, où c'est l'œuf tout entier qui est imprégné de syphilis, la mort survient parce que c'est toute l'économie fœtale qui est lourdement frappée, ou c'est parce que, le placenta, malade, devenant sclérosé,

insuffisant » (tout comme pourraient être insuffisants le foie ou le rein chez l'adulte), la vie fœtale est tarie à la source.

Dans la Syphilis postconceptionnelle, au contraire, surtout, comme nous venons de le voir, après le septième mois, fœtus et placenta ont atteint un certain développement et résistent mieux, mais l'enfant à la naissance, même ayant les apparences de la santé, n'en sera pas moins syphilitique. Ce qui démontre que : le placenta, même en apparence normal et sain, n'a pas de pouvoir d'arrêt sur le tréponème pâle de Schaudinn.

Conclusions.

I. — Nous venons de voir le comportement du placenta vis à vis des germes infectieux : il laisse passer :

- les parasites mobiles (tréponèmes, flagellés)
- les ultra-virus ;
- les formes filtrables du bacille de Koch ;
- et peut-être les coccus (cas de MOULONGUET). Ce qui réduit dans d'assez grandes proportions le nombre des microbes que l'on croyait qu'il arrêtaient.

II. — On connaît ses réactions en présence des corps toxiques : des diffusibles, comme de ceux à gros poids moléculaire.

III. — Mais on ne sait pas bien ses réactions contre les composés métalliques qui présentent le double intérêt d'être :

- des anti-infectieux,
- et des corps toxiques.

C'est à quoi nous essaierons de répondre dans la *Troisième Partie* de ce travail.

TROISIEME PARTIE

PLACENTA et ANTISYPHILITIQUES

Localisation histochimique de l'arsenic, du bismuth et du mercure

CHAPITRE I

Dès antisypilitiques en général

Les cliniciens ont toujours, et depuis longtemps, souligné en des formules lapidaires la gravité exceptionnelle du « mal napolitain » au cours de la gestation :

« *La Syphilis est la grande avorteuse* » ; « *la grossesse donne un coup de fouet à la syphilis* », « *qui brûle les étapes* ».

La simple comparaison avec les remarquables résultats obtenus par le traitement, constitue le plus beau titre de la *métallothérapie*.

Les maîtres italiens ont, dès le seizième siècle, appris et enseigné le traitement de ce qu'ils appelaient « le mal français » par le fameux onguent des napolitains. La pharmacopée française a consacré les travaux de DUPUYTREN, de RICORD, de VAN SWIETEN, de PIERSON. Mais ce n'est que depuis quarante ans, depuis les travaux de FOURNIER, que l'on a mis en lumière l'action empêchante de la métallothérapie sur les *avortements répétés* ou sur la *mortinatalité*, sur la transmission héréditaire de la syphilis virulente ou dystrophique.

Les résultats de FOURNIER n'ont été obtenus qu'avec le *mercure*. De nouvelles conquêtes ont été faites depuis la

découverte par EHRLICH (1909.1910) des composés aromatiques de l'*arsenic* trivalent, et depuis les travaux de LEVADITI (1921.1924) sur le *bismuth*.

Dès 1911, JEANSELME et SAUVAGE ont montré que cette métallothérapie ne comportait que 8 p. 100 d'échec.

Quant à la conduite de ce traitement chez les femmes enceintes, l'on a suivi, à peu près le schéma des syphiligraphes : Les *arsenicaux*, dont l'action est nulle sur les viscères mais remarquable sur les localisations cutanées, sont indiqués dans le traitement d'attaque. Les *bismuthiques*, insuffisants sur les tabès et l'aortite, nuls sur la paralysie générale, et qui agissent sur la peau et les muqueuses presque aussi bien que les arsenicaux trivalents en combinaison organique, sont recommandés dans la syphilis secondaire, et même pourraient donner d'excellents résultats dans le traitement d'attaque, d'après LOUIS FOURNIER, SCHWARTZ et QUEYRAT. Quant aux *mercuriels*, excellents pour les localisations viscérales et nerveuses, ils sont indiqués dans la thérapie des formes secondaires et surtout tertiaires de la syphilis.

La Clinique Tarnier, dans le traitement des femmes enceintes se conforme à ce schéma, avec à peine quelques variantes (MANOUELIAN) :

- I. — En présence d'une syphilis en activité, avec lésions manifestes, agir vite et fort. en administrant l'*arsenic* de préférence au *bismuth*, ou le *calomel*.
- II. — Dans les syphilis anciennes, sans lésions apparentes et quels que soient les résultats de la réaction de Bordet-Wassermann, prescrire le *bismuth*, le *calomel* ou le cyanure de mercure.
- III. — Dans les avortements répétés (syphilis inapparente), donner du mercure métallique, du *calomel*, du cyanure ou de l'iodeure de potassium.

Enfin, l'on connaît depuis longtemps (DONOVAN-FERRARI, GIBERT) le succès des traitements mixtes. Le traitement mixte arséno-bismuthique (SEZARY) est actuellement très recomman-

dé pour les femmes enceintes qui le toléreraient parfaitement, encore que, dans certains cas, on puisse se demander si l'avortement n'est pas provoqué par l'action des métaux antisypilitiques.

Signalons un dernier point sur lequel les obstétriciens (comme tous les syphiligraphes) aiment insister : l'excellence des résultats dans les traitements précoces.

Devant ces résultats (excellence du calomel ou du traitement mixte arséno-bismuthique, nécessité de « frapper fort » et le plus précocément possible), on se demande quel est le comportement des métaux antisypilitiques vis à vis du produit de conception ; et comment réagit la *membrane placentaire* à ces produits *toxiques* que sont les antisypilitiques.

Au point où en est la technique actuellement, voici comment on peut étudier les métaux à travers la barrière placentaire :

a) *macroscopiquement*, soit par la *spectroscopie*, soit par la chimie *qualitative* (la méthode de Marsh, pour déceler l'arsenic, par exemple), soit surtout par la *chimie pondérale*. Par celle-ci, on peut peser : 1. — La substance métallique administrée à la mère (pour être rigoureux, il faudrait savoir la quantité absorbée, lancée dans la circulation générale, et celle éliminée par les émonctoires). 2. — La substance passée dans le corps du fœtus. 3. — Celle qui reste au niveau du Placenta. On *pourrait* aboutir, de la sorte, à une véritable équation. On pourrait comparer la *variation* de la perméabilité placentaire aux différents ions métalliques, Et, en surveillant le moment de l'administration, un « esprit géométrique » pourrait tracer une courbe de l'absorption placentaire pour un même métal au cours des divers *stades* de la vie *intra-utérine*.

Cette méthode, la première de toutes celles qui ont servi à explorer l'organe placentaire, est aussi celle qu'a suivi notre camarade FARES (ASSAD). Si elle est précieuse parce qu'elle donne des chiffres et une formule, elle manque de finesse lorsqu'il faut établir avec exactitude la distribution intratissu-

laire des produits absorbés, lorsqu'il faut savoir la part des différents éléments d'un organe aux divers temps du métabolisme. Il est intéressant de pouvoir peser le métal trouvé dans le placenta ; mais il ne pourrait y avoir là qu'une donnée globale : la méthode *pondérale*, qui ne saurait être microscopique, ne pourrait faire la part dans cette masse placentaire, des tissus maternels et des tissus fœtaux, et encore moins, pour ces derniers, la part du syncytium et celle du chorion ou de ses différents constituants.

b) microscopiquement, on peut obtenir de beaux résultats par *l'histochemie*. On pourrait utiliser aussi les *spodogrammes* ou mieux *l'historadiographie* comme nous avons tenté de le faire.

L'étude histochemique, dans le cas qui nous occupe, doit être orientée par les données de la *chimie pondérale*. Les recherches les plus récentes par cette dernière méthode sont celles de FARES (ASSAD). Cet auteur a étudié quelques métaux et métalloïdes antisypilitiques en les injectant, dans les masses musculaires de la cuisse, à fortes doses mais non immédiatement mortelles, puis en extirpant dans la suite : le fœtus, le placenta et, du côté maternel, le foie, les reins et les muscles.

Des conclusions générales de son étude, nous ne retiendrons, en ce qui nous concerne, que les points suivants :

1. — Le bismuth passe à travers le placenta ;
2. — L'arsenic ne passe pas, mais serait fixé au placenta ;
3. — Le comportement du mercure n'a pas été précisé.

La ligne de notre étude histochemique est donc toute tracée :

1. — Le bismuth laisse-t-il des traces au niveau du placenta ?
 2. — Quelle est la répartition de l'arsenic au niveau des tissus placentaires ?
 3. — L'histochemie peut-elle donner des indications sur la réaction placentaire au mercure ?
-

CHAPITRE II

Arsenic et Placenta

Avant les travaux d'EHRlich (1910), on n'utilisait, en thérapeutique, que les composés minéraux de l'arsenic :

granules de Dioscoride (As_2O_3 , 1 mgr) ;

liqueur de Boudin (As_2O_3 à 1 p. 1000) ;

liqueur de Fowler ($\text{AsO}_3\text{K}_2\text{H}$ à 1 p. 100) ;

liqueur de Pearson (Arseniate de Na à 1 p. 600).

C'est EHRlich qui lança les arsénicaux organiques ; et c'est depuis son étude, faite en collaboration avec HATA, qu'on connaît la supériorité des arsénicaux trivalents sur les pentavalents.

1.) Les **Arsénicaux trivalents**, dont la formule générale est $\text{R}-\text{As}=\text{As}-\text{R}$ (R étant un radical aromatique), comprennent :

le 606 d'Ehrlich ;

le 914 d'Ehrlich ;

le sulfarsénol.

Le 914 d'Ehrlich (ou dioxydiaminoarsénobenzolmonométhylènesulfaxylate de Sodium), est connu sous le nom de néosalvarsan (en Allemagne), néoarsphénamine (en U.S.A.), néojacol (en Italie), novarsénobenzol, rhodarsan, néolesarca, métarsénobenzol, uclarzyl (en France). Il titre, en arsenic, 19,3 à 19,5 p. 100. On l'administre par la voie intraveineuse. Le 606 d'Ehrlich ou Arsénobenzol contient 34,2 p. 100 d'arsenic à l'état anhydre et 32,5 p. 100 dans le commerce. C'est le plus actif des antisyphilitiques ; mais sa manipulation complexe est incompatible avec les exigences de la pratique. Quant au

sulfarsénol, ce n'est autre que le 606 avec, en plus, une molécule de sulfite acide de soude. Il contient 21 % d'As. et s'administre par la voie sous-cutanée.

2.) Les **arsenicaux pentavalents**, qui sont des dérivés aromatiques de l'acide arsénique, comprennent : le *stovarsol* (190 de FOURNEAU), le tréparsol (LECOCQ et FERRAND), l'acétylarsan (189 de FOURNEAU) et accessoirement : le tryparsamide (JACOBS et HEIDELBERGER, de l'institut Rockefeller) l'Hectine (MOUNEYRAT et NALINE). Quant à l'atoxyl et à l'arsacétine, ils ont été abandonnés. Les pentavalents sont des produits qui s'administrent de préférence par la voie sous-cutanée que par voie buccale. Ils auraient l'avantage d'atteindre le parenchyme nerveux, mais, exception faite des trois premiers, on les emploie surtout actuellement dans le traitement de la trypanosomiase humaine.

C'est COUVELAIRE qui, dans son travail princeps sur les dispensaires antisyphilitiques annexés aux maternités, a souligné l'intérêt de l'arsénothérapie au cours de la grossesse.

Quant à la recherche de son passage à travers le placenta, elle remonte à la publication de KEBER (1863). Il s'agissait d'une femme empoisonnée avec de l'arsenic au quatrième mois de la grossesse. Elle mourut au bout de deux jours, et l'on n'a pas trouvé d'arsenic dans les cendres du fœtus.

PORAK (1878) a signalé que l'arsenic, administré à la mère à dose thérapeutique, n'avait pas laissé de trace dans le fœtus humain ; mais les doses administrées, a-t-il noté, avaient été telles que la quantité susceptible de revenir au fœtus a pu être trop faible pour être sensible aux réactifs... En reprenant la même étude en 1894, cet auteur a constaté qu'à dose expérimentale, le passage dans le corps du fœtus était inconstant.

DE ARCHANGELIS (1891) a vu, en étudiant l'Arsenicisme chronique, que le passage était possible mais difficile.

PLOTTIER (1897), en utilisant l'appareil de Marsh, put mettre en évidence le passage de l'arsenic de la mère au fœtus.

MEYER (1915) a le premier concilié les résultats cliniques avec les données expérimentales, en disant que le 606 ne franchit pas le placenta mais que son action tiendrait à :

améliorer l'état de la mère ;

rendre le placenta moins perméable aux toxines syphilitiques.

UNDERHILL et AMATRUDA (1923) ont mis en évidence l'arsenic dans le corps du fœtus comme dans le placenta de la Lapine et de la Chatte, par la méthode de GUTZEIT modifiée par SANGER et BLOCK. Mais l'arsenic, décelé dans les tissus fœtaux n'était que de l'ordre du micromilligramme, en quantité par conséquent insignifiante, par rapport aux quantités trouvées dans le placenta et le foie maternels.

DEJUST et VIGNES, après injection de 914 à la mère, au voisinage du terme et même à terme, ont trouvé que la teneur en Arsenic était nettement plus élevée dans la partie surtout fœtale du placenta que dans la partie surtout maternelle.

EASTMAN (1931) constate que : l'arsenic est retenu dans le placenta pendant une période de 50 jours environ après la date de la dernière injection ; la rétention arsenicale se fait surtout dans la portion fœtale du Placenta (comme pour DEJUST et VIGNES).

De l'analyse de ces protocoles d'expérimentation, on peut donc conclure avec FARES que : l'arsenic administré à dose forte ne se trouverait qu'à l'état de trace dans le corps du fœtus ; la chimie pondérale montre que l'emmagasinement se ferait surtout au niveau du placenta et plus particulièrement dans la partie fœtale qui en contiendrait 3 à 4 fois plus que la partie maternelle.

Il ne doit donc pas y avoir d'intoxication arsenicale chez le fœtus, les villosités devant constituer un barrage imperméable. Il reste à déterminer *histochimiquement* le comportement de ces villosités et des autres formations du placenta.

Recherche histochimique.

Nous nous sommes servi au cours de nos expériences pratiquées sur le Cobaye, d'un composé *minéral* et d'un composé *organique* de l'Arsenic, l'un et l'autre ayant été administrés tantôt à dose massive, tantôt à petites doses répétées.

Technique.

Deux techniques ont surtout été employées pour déceler histochimiquement l'arsenic : celle à l'*argent* et celle à l'*hydrogène sulfuré*.

Technique à l'Argent (SCHUMACHER, JANCZO).

Fixer au formol à 10 p. 100 pendant 10 jours ; couper à la Congélation ; colorer 30 minutes dans :

Nitrate d'argent ammoniacal à 1,5 p. 100	à 1
Glycérine	

Rincer. Fixer à l'hyposulfite. Coloration de fond à volonté. Monter.

Cette technique qui donne des colorations brun-noir foncé rentre dans le cadre des *réactions argentaffines* qui n'ont rien de commun avec les *imprégnations argentiques*. Dans celles-ci, on traite le tissu à étudier par un sel d'argent (nitrate, carbonate ammoniacal, hydroxyde ammoniacal) ; ensuite on fait agir un réducteur (révélateur photographique ou formol), — quelquefois l'ordre est inversé comme dans la technique de Fontana où l'on imprègne par le corps réducteur (tannin), puis on fait agir le sel d'argent.

Dans les réactions argentaffines, on traite seulement par l'hydroxyde d'argent ammoniacal (MASSON), et c'est la substance réductrice présente dans le tissu qui opère elle-même la réaction.

Nous verrons plus loin les résultats que nous avons obtenus, dans l'étude du passage du *novarsénobenzol*.

Mais rappelons que les réactions argentaffines que donnent

tous les diphénols ou aminophénols ou diamines aromatiques en position ortho ou para, sont dues, dans la recherche du salvarsan et de l'arsénobenzol, au *radical aromatique* de ces corps et non pas à leur teneur en arsenic.

Aussi, est-il préférable (du moins dans le cas où l'élément arsenical n'est pas « masqué ») d'avoir recours à l'*hydrogène sulfuré*, qu'on fait agir comme suit : fixer au formol pendant 1 à 2 jours, laver la pièce soigneusement à l'eau courante et traiter plusieurs jours par une solution saturée fraîche de H₂S à la température de 70° ; Rincer ; inclure à la paraffine ou de préférence à la celloidine. On obtient des granulations jaune brunâtre qui, d'après JUSTUS, BRUNAUER, OSBORNE, MEMMESHEIMER, représentent du trisulfure d'arsenic. On se débarrasse des autres sulfures, et notamment du sulfure de fer, en traitant les coupes par de l'alcool à 70° renfermant 10 p. 100 de HCl pendant 20 minutes.

PIERRE CASTEL a simplifié et perfectionné cette technique par l'emploi de son *réactif* à l'hydrogène sulfuré qui présente, entre autres avantages, celui de réaliser en même temps : la *fixation* et la *réaction chimique*.

Il fait passer jusqu'à saturation un courant d'hydrogène sulfuré pur dans le mélange suivant :

Alcool absolu	)	â	â
Chloroforme			

HCL pur 3 p. 100.

Il remplace par l'alcool absolu le formol qui, en présence de l'hydrogène sulfuré, donnerait une sulfoaldéhyde, liquide huileux et trouble, reconnaissable à son odeur d'ail et impropre à la précipitation histochimique de l'arsenic.

Le chloroforme augmente la solubilité de l'hydrogène sulfuré.

Cette fixation imprégnation est très pénétrante, rapide. Elle précipite le *sulfure d'arsenic* sous forme de grains jaunes, et les composés ferrugineux sous forme de grains noirs.

Protocole d'Expérimentation.

Afin de faciliter l'étude analytique des résultats, nous avons considéré *trois variables* :

- 1.) la *composition chimique* du produit administré : composé minéral simple (arsénite de soude), composé organique complexe (novarsénobenzol) ;
- 2.) la *posologie* : dose massive mortelle, petites doses répétées.
- 3.) la *période du développement du placenta* :
période de formation (avant le 18^e jour),
période de remaniement (avant le 25^e jour),
période d'achèvement (deuxième mois).

Les expériences qui suivent et que nous avons retenues parmi un grand nombre d'autres tiennent compte de chacun de ces trois variables.

I. — A une Cobaye pleine depuis plus d'un mois et demi et pesant 882 gr., il est injecté par la voie sous-cutanée, dans le pli de l'aîne droite un centimètre-cube de rhodarsan à 1 p. 100, soit un centigramme de produit actif. — De suite après l'injection, la Cobaye paraît abattue ; elle est un peu excitée vers la cinquième minute puis tout rentre dans l'ordre. Le 4^e jour, injection sous-cutanée de deux centimètres cubes dans le pli de l'aîne gauche. Le 7^e jour, injection de la même dose et par la même voie dans le creux axillaire droit. Le 10^e jour, même injection dans le creux axillaire gauche. Le 12^e jour, même injection dans l'aîne droite ; une heure après, injection de 3 centimètres cubes dans l'aîne gauche ; et une heure après celle-ci la Cobaye étant dans le coma, dernière injection de 10 centimètres cubes dans le creux axillaire droit. Mort de la Cobaye dans la demi-heure qui suit.

Le poids de la Cobaye est de 900 gr. Après laparatomie, on trouve 3 fœtus de 11 centimètres, c'est à dire de 62

jours, suivant la mensuration de RETTERER. On prélève les placentas qu'on fixe de liquide de Castel. On en fixe aussi aussi dans le liquide de Bouin.

II. — A une Cobaye pleine depuis plus de 45 jours et pesant 765 gr., il est injecté, par la voie sous-cutanée, dans le pli de l'aîne droite, 2 centimètres cubes de rhodarsa à 1 %, On renouvelle, une heure après la même injection dans le pli de l'aîne gauche : la Cobaye paraît abattue, puis s'agite dans les minutes qui suivent, et tout rentre rapidement dans l'ordre. Troisième injection de 2 centimètres cubes et demi, une heure après celle-ci. En moins de vingt minutes, la Cobaye est dans le coma et on l'achève par une dernière injection de trois cm³. Les 3^f fœtus ont 8 cm 5 de long c'est à dire environ 50 jours. Fixation des placentas dans le liquide de Pierre Castel.

III. — A une Cobaye près du terme et pesant 1,215 gr., il est injecté à 15 h. 40 1 cm 35 d'arsenite de soude, à 1 p. 200, par la voie sous-cutanée. Quelques minutes après l'injection, la Cobaye paraît abattue ; à 16 h. 10, elle est très agitée ; à 16 h. 50, injection par la même voie de 2 cm³ de la même solution ; à 17 h. 50, même injection ; à 18 h. 10, la Cobaye meurt.

On trouve 3 embryons de 9 cm 5, ayant par conséquent plus de 60 jours. Fixation des Placentas dans le liquide de Castel.

IV. — A une Cobaye pleine depuis 3 semaines environ, injection sous-cutanée de 1 cm³ d'arsenite de soude à 2 p. 100. Deux jours après, nouvelle injection, par la même voie, de 2 cm³ de la même solution. Mort dans l'heure qui suit. Prélèvement des Placentas et fixation dans le liquide de Pierre Castel. Les fœtus au nombre de 4 ont 1 cm de long, donc 22 jours environ.

V. — D'une solution de rhodarsan à 1 p. 100, injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes à une Cobaye pleine depuis 15 jours au plus, et dont le poids est de 465 gr.

Nouvelle injection, par la même voie, de 3 cm³ de la même solution, une heure après ; quarante minutes après celle-ci, la Cobaye étant dans le coma, autre injection sous-cutanée de 5 cm³. On l'achève un quart d'heure après, par une injection intraveineuse (par la saphène interne) de 2 cm³. Prélèvement des placentas qu'on fixe dans le liquide de Castel. Les 3 fœtus ont un demi-centimètre de long, donc environ 2 semaines (suivant la mensuration de RETTERER).

Résultats.

I. — En ce qui concerne la *technique histochimique*, la technique à l'argent (SCHUMACHER, JANCZO), utilisée dans l'Expérience I, teint *très légèrement en gris* les « villosités » en dessine en noir les bords libres et colore les noyaux comme le ferait une solution d'hématéine. On peut donc penser que le novarsénobenzol, après avoir diffusé à travers le cytoplasme, s'est électivement fixé aux noyaux du syncytium. Mais comme la réaction est *caractéristique des noyaux diphénoliques, et non de l'Arsenic*, rien ne nous indique que le 914 d'Ehrlich n'est pas décomposé au niveau du placenta.

La technique de Pierre CASTEL a donc plus de valeur. Elle donne de beaux précipités jaunes que nous décrirons plus loin.

Mais signalons au préalable ce fait intéressant. *In vitro*, le liquide fixateur à l'hydrogène sulfuré ne donne rien avec le novarsénobenzol, tandis qu'il donne un précipité jaune avec le composé minéral. Mais quand on examine microscopiquement les placentas des animaux expérimentés, — les témoins ne donnant rien, — les animaux traités par le novarsénobenzol présentent au niveau du placenta les mêmes précipités jaune d'or que ceux traités par le composé minéral. Le novarséno-benzol se trouve donc *dissocié* au niveau des tissus placentaires.

II. — En ce qui concerne les *localisations*, les placentas de la période d'achèvement ne se comportent pas de la même façon que ceux des deux premières périodes de MATHIAS DUVAL.

a) A la « *période de formation* » (expérience V), on ne trouve les précipités d'arsenic que dans la *partie maternelle* seulement du placenta, — et plus particulièrement dans la *sérotine*.

Il n'y en a pratiquement pas dans la couche des fibres musculaires. On trouve cependant de place en place de fines granulations jaune d'or, ne dépassant pas $1\ \mu$, dans l'*interstice des fibres musculaires*, aux environs immédiats des vaisseaux. Les parois mêmes de ces vaisseaux en contiennent trois ou quatre, toujours dans l'interstice des éléments cellulaires, à la périphérie du placenta maternel. Mais plus on se rapproche du centre, plus les parois vasculaires en contiennent, sans que le nombre des grains dépasse dix.

C'est surtout la sérotine qui en est farcie. On en trouve un grand nombre dans la lumière des vaisseaux maternels, le long des bords libres de leurs parois, dans l'épaisseur de ces parois et dans le tissu conjonctif périvasculaire. Il en existe dans l'interstice des cellules de la caduque, et les grosses cellules déciduales en sont littéralement bourrées.

Du côté foetal, seuls en contiennent les éléments les plus externes de l'ectoplacenta (appelés souvent entoderme ectoplacentaire). *Le plasmode n'en contient pas, et il n'y en a pas non plus dans les espaces sangui-maternels.*

Nous avons dit que les précités étaient jaune d'or. Cela est vrai pendant le premier mois, ils tendent à devenir roses, et après deux mois et demi, leur bord tend à noircir.

Les précipités se présentent sous une forme granuleuse ne dépassant pas $1\ \mu$, dans la partie maternelle. Mais au niveau des cellules de la partie externe de l'ectoplacenta, ils sont plus gros, et au lieu d'être arrondis, se présentent sous forme de *paillettes* dont les dimensions peuvent atteindre

Explication de la Planche III

Placenta de Cobaye

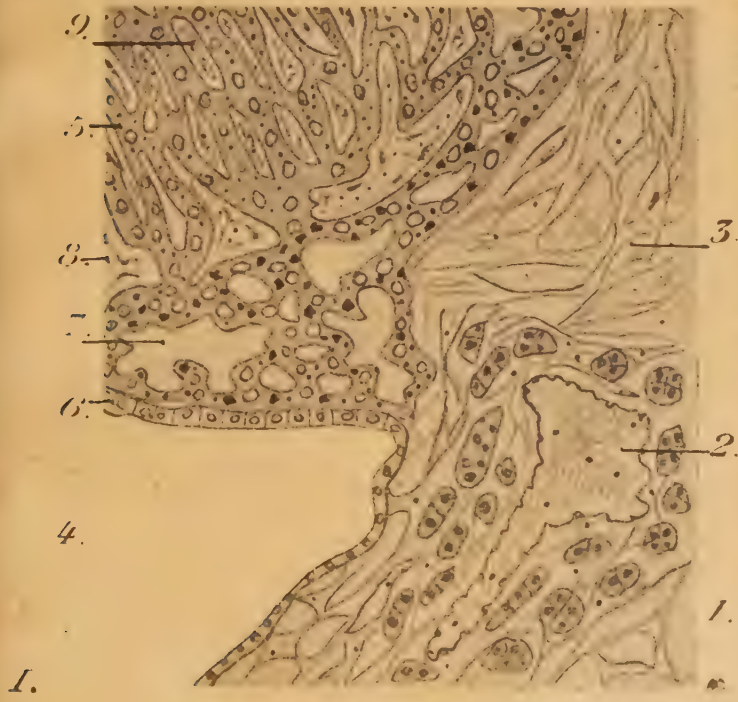
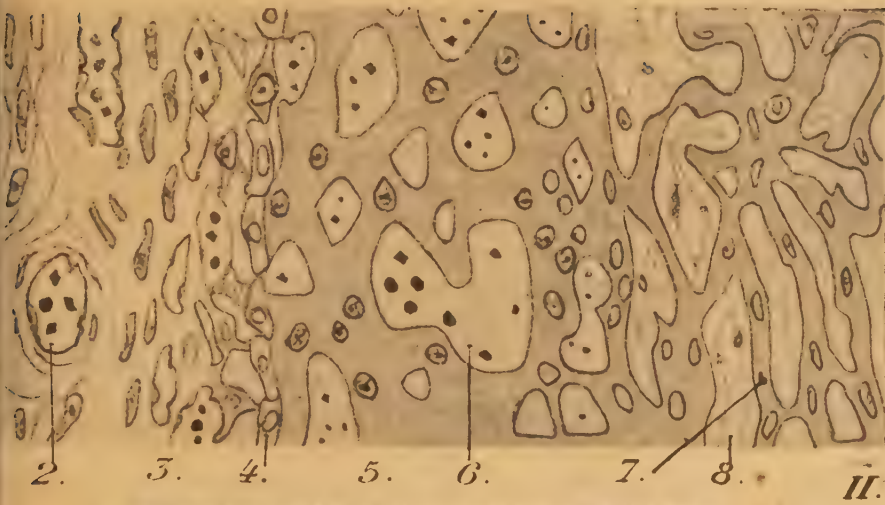
(Troisième période de Mathias DUVAL).

Figure I. — Arsenic et Placenta. En noir, les grains d'Arsenic.

1. — cordon ombilical ;
2. — veine ombilicale ;
3. — axe mésodermique ;
4. — cavité amniotique ;
5. — substance striée du lobule ;
6. — épithélium amniotique ;
7. — espace sangui-maternel ;
8. — vaisseau efférent fœtal.
9. — capillaire fœtal.

Figure II. — Mercure et Placenta. En noir, les grains de mercure.

1. — muscle utérin ;
2. — vaisseau maternel ;
3. — sérotine ;
4. — cellules géantes ;
5. — plasmode réticulé ;
6. — espace sangui-maternel ;
7. — substance striée du lobule ;
8. — capillaire fœtal.



Localisation. de l'As et du Hg
au niveau du Placenta.

P. R.-R. del.

jusqu'à 4 μ . Comme il n'y en a pas dans les espaces sangui-maternels, ni dans les travées plasmodiales qui circonscrivent celles-ci, il est permis de penser qu'à la période de formation, la partie externe de l'ectoplacenta (où s'accumulent en paillettes les éléments arsenicaux) suffit à arrêter ceux-ci.).

b) — A la *période de remaniement* (expérience IV), l'arsenic a les mêmes localisations histochimiques. Mais il faut signaler qu'on trouve quelques grains (3 ou 4) dans la *plupart des espaces sangui-maternels*.

c) — A la *période d'achèvement*, c'est à dire lorsque l'envahissement par les vaisseaux allantoïdiens est total ou presque (ce qui reste du plasmode primitif constitue, à la périphérie de chaque « lobule » placentaire, la cloison périlobulaire), *la perméabilité de la barrière placentaire est indéniable*. (Pl. III, fig. 1).

Du côté maternel, l'arsenic a les mêmes localisations qu'aux deux premières périodes de Mathias Duval. C'est le passage à travers le placenta fœtal qui est caractéristique.

La réaction est positive dans ce qui *reste du placenta primitif* (partie externe de l'ectoplacenta, cellules géantes, plasmode, grandes et petites lacunes sangui-maternelles de la cloison périlobulaire), dans les interstices comme à l'intérieur des cellules.

Il en est de même dans les néoformations (substance striée) du lobule, et dans l'axe mésodermique du placenta. On décèle enfin, jusqu'au cordon ombilical où les précipités se localisent aux cellules conjonctives et dans l'épaisseur des parois vasculaires, mais où ils sont rares et de beaucoup plus fins.

Le rhodarsan (expérience II) et *l'arsenite de soude* (expérience III) donnent les mêmes figures histochimiques.

Enfin, si les doses sont répétées et administrées *plus longtemps* (expérience I), les précipités d'arsenic sont plus

nombreux et se présentent sous forme de paillettes de 3 ou 4 μ au niveau du plasmode de l'*Pectoplacenta*.

Il se trouve ainsi démontré que le plasmode ectoplacentaire se comporte comme une *véritable barrière*, puisque l'arsenic s'y accumule, que ce produit toxique (quand il arrive à le traverser) est en moins grande quantité du côté fœtal que du côté maternel.

Et, pour terminer, nos expériences soulignent que cette barrière, infranchissable aux deux premières périodes de Mathias Duval, *ne l'est plus en fin de gestation*.

CHAPITRE III

Bismuth et Placenta

Le bismuth appartient au même groupe antisyphilitique que l'arsenic et l'antimoine.

Tout se passant comme si les spirillicides LzVADITI et LANJINESCO) appartenaient tous à un même groupe, SAZERAC et LEVADITI (1921 eurent l'idée d'essayer l'action thérapeutique du bismuth et conclurent que ce produit avait à très peu de chose près, les mêmes propriétés que le novarsénobenzol.

Leur classification thérapeutique étant difficile, on range, tout simplement, les composés bismuthiques en sels solubles et sels insolubles.

Les *sels insolubles* comprennent :

- Le bismuth-métal, en milieu aqueux isotonique ;
- l'hydroxyde de bismuth, en suspension dans de l'eau *physiologique* ;
- les suspensions huileuses (s'administrant par la voie intramusculaire) de :
 - hydroxyde de bismuth (oxymuth, muthanol).
 - carbonate de bismuth,
 - tartro-bismuthates alcalines (les premières préparations utilisées),
 - tartro-bismuthates de K et Na (luatol huileux),
 - iodo-bismuthates (composés bismuthoalcaloïdiques), de quinine (Quinby, Rubyl. iodo-bismuth quinobial) en ampoules de 3 cm³ contenant 10 cgc de Bismuth).
- Les *sels solubles* (*lipo* et surtout *hydrosolubles*, en eau

glucosée, saccharosée ou mieux (moins douloureuse) phéniquée ou gaïacolée) comprennent :

le tartrobismuthate soluble («luatol soluble») ;

le quinby soluble ;

le cacodylate de bismuth (le cacodylate agissant contre l'asthénie bismuthique) qui est un produit très actif ;

le camphocarbonate neutre de bismuth (cardyl, solmuth),

le méthylhydrocinnamate basique de bismuth (biarzan) ;

le carboxéthylméthylnonate basique de bismuth (bivatol).

L'on sait que la dose moyenne est de 5 à 30 cgr de Bismuth, une ou deux fois par semaine.

VIGNES, Madame CABOUAT et LEVADITI ont les premiers rapporté des cas où le bismuth a pu chez des syphilitiques conduire la grossesse à terme et permis la mise au monde d'un rejeton bien portant. Par contre, Manuel Luis PEREZ aurait été très déçu de l'emploi du bismuth.

En 1928, LEONARD et LOVE, ayant expérimenté sur des Chattes et des Lapines pleines, ont constaté. 48 heures après une injection intramusculaire d'une dose unique et submortelle de tartrate double de bismuth et de potassium en suspension huileuse, que le métal est décelable chez le fœtus, surtout dans le rein. (Le rein fœtal aurait contenu presque autant de bismuth que le rein maternel). Par contre le bismuth ne s'accumulerait pas en forte proportion dans le *placenta*, qui en contiendrait à peine plus que l'*utérus de Lapine non pleine*.

Recherche histochimique.

Aucune recherche histochimique sur le passage du bismuth à travers le placenta n'a été publiée jusqu'à ce jour.

Quant à sa recherche au niveau des autres tissus, elle a été faite pour la première fois par DUBINSKY (1870) au niveau du liséré bismuthique de la muqueuse gingivale.

Mais c'est surtout depuis la bismuthothérapie en *syphiligraphie* que datent les principales recherches histochimiques sur le bismuth.

Il faut citer les Travaux de GINJI KOMAYA, de CHRISTELLER et de LEVADITI. Les méthodes de ces trois auteurs, basées sur la formation d'iodo-bismuthate de quinine, dérivent de la méthode analytique de LEGER (1888). Ce dernier auteur avait établi que la cinchonine, en présence de l'iodure de potassium donnait une réaction sensible au cinq cent millième et caractérisée par un précipité jaune orange.

Cette réaction ne fait, du reste, qu'utiliser la propriété générale des sels de bismuth de donner avec les alcaloïdes en présence d'iodure de potassium des précipités colorés d'iodo-bismuthate d'alcaloïde, « ce qui est en somme, remarque P. CASTEL, la réaction de Dragendorff faite en sens inverse ».

AUBRY a remplacé la cinchonine de Léger par la *Quinine* Et Pierre CASTEL a utilisé la *brucine* et obtenu un précipité d'*iodo-bismuthate de brucine* insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'acétone et (lentement à la température ordinaire) dans le xylol : ce qui nécessite le montage, non dans le Baume du Canada, mais dans le sirop d'Apathy).

C'est cette technique de Castel que nous avons utilisée.

Fixation par le mélange de DUBOSCQ-BRAZIL :

alcool à 80° : 150 cm³

formol à 40 % : 60 cm³

acide picrique 1 gr.

Ajouter 15 gr. d'acide acétique au moment de l'emploi.

Coupes à la Paraffine et coloration au réactif suivant, pendant 15 minutes :

Brucine : 1 gr.,

Eau distillée : 100 gr.

Acide sulfurique : III ou IV gouttes.

Chauffer légèrement.

Ajouter :

iodure de potassium : 2 gr.

Montage au *sirop d'Apathy* après rinçage rapide à l'eau distillée.

Pour obtenir une coloration par contraste, on peut, avant le réactif de *Castel*, traiter 10 minutes au violet de gentiane. différencier à l'alcool et laver à l'eau distillée.

On différencie les précipités d'iodo-bismuthate de brucine des pigments d'hématoïdine, d'hémosidéline, des mélanines, des lutéines et de divers pigments de dégénérescence parce que tous ces derniers sont insolubles dans les alcalins ; et des pigments ferrugineux qu'on peut caractériser par la réaction de PERLS.

Protocoles d'expérimentation.

Le bismuth a été administré en combinaisons différentes et, tantôt à dose massive mortelle, tantôt à petites doses répétées. Les Cobayes traités étaient à des phases différentes de la gestation. Parmi ces derniers nous retiendrons les cas suivants :

6. — A une Cobaye pleine et pesant 970 gr., il est fait tous les deux jours, une injection sous-cutanée d'un iodo-bismuthate contenant 0 gr. 015 de bismuth métallique. 24 h. après la troisième injection, on fait trois nouvelles injections sous-cutanées à deux heures d'intervalle. L'animal, sacrifié en plein coma, porte trois fœtus de 11 cm de long (62 jours).

Les Placentas prélevés sont fixés au liquide de Duboscq-Brazil, puis coupés à la paraffine.

7. — A une Cobaye pleine depuis un peu plus de trois semaines et pesant 706 gr., il est fait deux injections intramusculaires à 24 heures d'intervalle d'une ampoule de Lipobismuth ERCE (campho-carbonate de bismuth en solution huileuse, ROBERT et CARRIERE), et contenant 0 gr. 04 de bismuth

métal. Le troisième jour, il est fait une injection sous-cutanée de deux ampoules de muthiode, contenant 0 gr. 06 de bismuth métal. L'animal est sacrifié au bout d'une heure, en plein coma. Les fœtus ont 1 cm 3 de long (environ 24 jours). Fixation des Placenta dans le liquide de DUBOSCQ-BRAZIL.

8. — A une Cobaye près du terme et pesant 1.140 gr. il est injecté à 16 h. 40, une ampoule de « Tartrobi » Roche par la voie sous-cutanée et une ampoule de Quinby Soluble (moitié par la voie sous-cutanée et moitié par la voie intramusculaire).

L'ampoule de Tartrobi « Roche » contient un centimètre cube de tartrobismuthate de Sodium à 10/10, dont 0 gr. 035 de bismuth. A 17 h. 25, la Cobaye est très choquée et l'on injecte encore une seconde ampoule de Quinby par la voie sous-cutanée. A 18 h. 10, la Cobaye étant dans le coma, on prélève les placentas qu'on fixe ensuite dans le liquide de DUBOSCQ-BRAZIL. Les fœtus ont 11 cm 5 de long (plus de 62 jours).

9. — Nous sommes très heureux que le cas suivant nous ait permis d'étendre nos observations à la Femme :

Madame R. D. 30 ans est à sa sixième grossesse. Sa première grossesse s'est terminée par l'accouchement à 8 mois d'un enfant mort-né. Les quatre grossesses suivantes se sont terminées au septième mois par l'évacuation d'un enfant mort-né. Elle a les pupilles paresseuses mais toutes les réactions de BORDET-WASSERMANN qui ont été faites auraient toujours été négatives.

Du 6 décembre 1935 au Mai 1936, elle suit assez fidèlement le traitement prescrit : « deux injections de la dose normale » de *muthanol* par semaine.

Le 25 Mai 1936 elle accouche avant terme, à la Maternité de Nîmes, d'un enfant du sexe masculin et pesant 1.510 gr. Le placenta est de 470 gr. On en fixe dans le liquide de DUBOSCQ-BRAZIL.

Résultats.

Toutes nos coupes ont été traitées selon la technique de P. CASTEL. Sur aucune, nous n'avons décelé le moindre précipité caractéristique. Nous savons, d'après les analyses pondérales de FARES, qu'on ne doit pas trouver plus de bismuth au niveau du placenta que dans le reste de l'utérus ; mais, étant donné la grande sensibilité des réactions histochimiques, si les résultats ont été ici négatifs, il faut l'attribuer à la trop grande complexité de la combinaison organique qui masque le bismuth. M. LEVADITI a été le premier à signaler cette *impossibilité de démasquer le bismuth* au niveau des organes.

Quant au passage du bismuth à travers le placenta, toutes les recherches de chimie pondérale ont montré qu'il se fait sans la moindre difficulté : il y aurait autant de bismuth dans le rein du fœtus que dans le rein de la mère.

Nous avons pu réaliser quelques *historadiographies* de placenta à terme après injection de bismuth ; et nous avons trouvé une opacité diffuse et plus grande du syncytium, opacité qui nous semble correspondre au passage de ce métal à son niveau.

Nous pensons qu'il est une méthode que les chimistes pourraient appliquer aussi. C'est celle qu'ont utilisée Mlle GUTTMANN et Madame Georgette LEVY : au moment de l'accouchement, prendre du sang maternel par ponction veineuse et recueillir, d'autre part, le sang qui s'écoule du cordon ombilical.

CHAPITRE IV

Mercure et Placenta

Le mercure est connu, en thérapeutique, depuis plusieurs siècles. Mais ce fut surtout au *dix-neuvième* qu'il eut la plus grande vogue auprès des syphiligraphes.

Nous avons vu, au début de cette *Troisième Partie*, ses principales indications.

Nous classerons ici ses composés, selon l'usage en pharmacologie, d'après le mode d'administration :

- a) — *Voie intraveineuse* : *cyanure de mercure*.
- b) — *Voie intramusculaire* :
un produit soluble, le *biodure de Hg* ; deux produits insolubles : *l'huile grise* et *l'huile au calomel*, qui est la médication mercurielle la plus active.
- c) — *Voie transcutanée* (friction) :
l'onguent napolitain (onguent mercuriel double du Codex) et la *pommade au calomel* qui est blanche, donc moins salissante.
- d) — *Voie buccale* :
liqueur de Van Swieten (sublimé au millième), *lactate de mercure au millième*, pour les nourrissons (MARFAN) ; *pilules de Dupuytren* (au sublimé) ; *pilules de Ricord* (protiodure, Codex).
- e) — *Voie anale* :
suppositoire de mercure : onguent napolitain 5 egr. ;
Beurre de cacao 3 gr.

La circulation de mercure dans le sang a été étudiée par P. W. NICOLSKY, en 1933. Son comportement au niveau du placenta a été étudié dès 1876 par PORAK. Cet auteur a

conclu à l'imperméabilité du placenta au mercure. Mais ROBOLKI, en 1884, après traitement de la mère, mit en évidence le mercure, une fois dans le sang du cordon et une fois dans le méconium. CATHELINÉAU et STEF (1890) ont retrouvé le mercure dans les viscères d'un enfant mort pendant le travail.

En 1894, reprenant (comme pour l'arsenic) son étude sur le mercure, PORAK, après friction mercurielle et injection sous-cutanée de sublimé à 1 p. 500 à la Cobaye, a trouvé le mercure dans le placenta, mais n'a pu déceler aucune trace de la drogue dans le fœtus. Et, il n'a pu retrouver chez un enfant mort-né aucune trace de mercure après que la mère eut pris 0 gr. 90 de protoiodure de mercure. PLOTTIER en 1897, et MIRTO en 1899, n'ont pu que confirmer les résultats de PORAK.

STRASSMANN (1899) a retrouvé d'une façon constante le fœtus dans les cas d'intoxication aiguë par de fortes doses de sublimé, alors que dans les cas d'intoxication lente, par de petites doses répétées, il lui a été impossible de le déceler.

Nous pouvons donc conclure, d'après ces expériences antérieures, que le Mercure doit se fixer sur le placenta (passagèrement peut-être) mais ne doit le franchir qu'à très haute dose (alors qu'il traverse à dose thérapeutique la barrière hémoméningée).

Recherche histochimique.

Il existe principalement trois méthodes pour mettre en évidence le mercure (LISON) :

1. — par l'hydrogène sulfuré,
2. — par la solution acide de chlorure stanneux,
3. — par le diphénylcarbazine.

1. — ALMKVIST et CHRISTELLER fixent et colorent en même temps à l'aide d'une solution saturée à la fois d'acide picrique et d'hydrogène sulfuré en présence d'acide nitrique. On

obtient des précipités noirs du sulfure de mercure qui, au niveau du placenta, risquent de se confondre avec le sulfure de Fer.

SIMMONNET a légèrement modifiée cette technique, mais la sienne a encore le même inconvénient. Remarquons que le fixateur-réactif de Castel a aussi les mêmes propriétés et le même inconvénient.

2. — La méthode de LOMBARDO-DEBENEDETTI consiste, après fixation au formol, à traiter les coupes par une solution acide de chlorure stanneux qui réduit à l'état de *mercure métallique*, noir, les composés mercuriels.

3. — BRANDINO fixe les pièces au formol ou à l'alcool, puis en traite les coupes par une solution de diphénylcarbazine à 1 p. 100.

Nous avons préféré simplifier en faisant une fixation, coloration concomitante dans la solution alcoolique de diphénylcarbazine (diphénylcarbazine 1 gr. ; alcool à 95° : 100 gr.) On obtient un précipité violet.

Protocoles d'Expérimentation.

Nous retiendrons les cas typiques suivants :

10. — A une Cobaye pleine, près du terme et pesant 587 gr., une injection sous-cutanée de 1 cm³ de cyanure de mercure à 1 p. 100 est faite au creux inguinal droit.

L'animal est fortement « schocké » vers la cinquième minute et meurt au bout de 28 minutes.

On prélève les placentas. Les 2 fœtus ont 8 cm, 2 de long, c'est à dire environ 55 jours (suivant la mensuration de RETTERER).

Les pièces sont fixées dans la solution alcoolique de diphénylcarbazine.

11. — A une Cobaye pleine, près du terme, et pesant 705 gr., on injecte par la voie sous-cutanée 0 cm³ 5 de

la même solution. En moins de cinq minutes, l'animal est très abattu. Une heure après, son état empire ; et on lui administre 2 cm³ de cyanure de mercure. Au bout de cinq minutes, la Cobaye est dans le coma et meurt dans la demi-heure qui suit.

On prélève le placenta. Les 3 fœtus ont 9 cm. de long. Il s'agissait donc d'un placenta de 60 jours environ (RETTE-
RER).

12. — A une Cobaye pleine depuis environ un mois et demi, et pesant 523 gr., on injecte par la voie sous-cutanée, au creux de l'aîne droite, un centimètre-cube d'une solution à 1 p. 2000 de *sublimé*. L'animal paraît légèrement abattu pendant dix minutes, puis tout rentre dans l'ordre.

Le lendemain, on renouvelle la même injection au creux inguinal gauche. L'animal réagit moins.

Au quatrième jour, on refait, au creux axillaire droit une injection de 2 cm³ de la même solution. L'animal est assez fortement choqué. Comme son état ne s'améliore pas, on injecte 3 cm³ de la même solution au creux axillaire gauche. Il entre bientôt dans le coma et meurt en moins d'une demi-heure.

On prélève les placentas. Les 3 fœtus ont 7 cm. 8 de long (environ 50 jours). On fixe les pièces dans la solution alcoolique de diphénylcarbazine.

13. — Enfin, comme pour le bismuth, nous sommes heureux que le cas suivant nous ait, là encore, permis d'étendre nos observations à la Femme.

M. le Docteur ROCHER, gynécologue à Nîmes, a eu l'extrême obligeance de nous offrir des pièces qu'il a prélevées sur le placenta d'une femme à laquelle son ami le Docteur FABRE, médecin syphiligraphie des Hôpitaux de Nîmes faisait une série d'injection de *cyanure de mercure*, après plusieurs autres séries de traitement combiné (arsenic, bismuth, mercure). Nous les en remercions bien vivement.

Les pièces ont été fixées au liquide de DUBOSCQ-BRAZIL ; puis, après coupes à la paraffine, traitées par le diphényl-carbazide

Résultats.

Le diphénylcarbazide précipite le *mercure en violet* sur les coupes. Celles-ci doivent être examinées dans les deux ou trois premiers jours qui suivent la réaction, car les grains du précipité subissent une *dégradation de la coloration*, surtout si les coupes n'ont pas été gardées à l'abri de la lumière. Après être passé par le mauve, le précipité devient *rose au bout de huit jours*. Mais même quand il est presque complètement décoloré (au bout d'un mois), on le reconnaît encore grâce à sa réfringence.

Sur les placentas de l'expérience 10, nous n'avons pas rencontré le moindre précipité, le mercure n'ayant certainement pas eu le temps de parvenir jusqu'au placenta.

Pour l'expérience 11, nous avons administré le mercure à dose massive (l'animal est mort le deuxième jour) et en fin de gestation, c'est à dire dans les *conditions les plus favorables à la « traversée »* du placenta. Mais même dans ces conditions, *le mercure ne passe absolument pas à travers la barrière placentaire*. Nous n'avons pas trouvé le moindre précipité ni dans les vaisseaux fœtaux, ni au niveau du cordon, ni dans les éléments de la plaque chorale. Nous n'en avons même pas trouvé au niveau du plasmode de l'ectoplacenta.

Par contre, nous en avons rencontré, et en grande quantité, dans les « espaces sangui-maternels » que délimitent les ramifications du plasmode, ainsi que dans la lumière des vaisseaux maternels. Les parois de ces vaisseaux n'en présentent pas dans leur épaisseur, mais leur bord libre est, par contre, légèrement teinté en violet. Il y a beaucoup moins de précipité dans les vaisseaux utéro-placentaires que dans les espaces sangui-maternels : ce qui démontre que le mercure

s'accumule dans ces derniers, où la circulation est lente, mais ne fait que passer dans le torrent artério-veineux (Pl. III, fig. 2).

Ces précipités se présentent soit sous une forme plus ou moins losangique, c'est-à-dire à l'état cristallisé, soit sous un aspect amorphe et légèrement arrondi. Il ne semble pas y avoir de règle dans la répartition des différentes formes du précipité. Leur taille est des plus variables, allant de celle d'un coccus à celle d'un globule rouge. Ils sont facilement appréciables par la technique de l'historadiographie.

L'Expérience 12, où nous avons changé le produit et la posologie, nous a donné les mêmes résultats que la précédente.

Mais quand le mercure est administré à *doses thérapeutiques* (cas 13), on n'en décèle pas la moindre trace au niveau du placenta.

CHAPITRE V

Synthèse

I. — Qu'elle étudie la constitution des éléments tissulaires ou qu'elle se propose seulement, comme c'est le cas dans nos recherches, de suivre la destinée d'un élément chimique étranger introduit dans l'organisme, la *réaction histochimique* est, d'une manière générale, limitée par sa *sensibilité*.

D'après LISON, qui se base sur les travaux de BRUNSWICK, la quantité de nombreuses substances chimiques rencontrée dans les cellules est supérieure à la limite théorique des sensibilités des réactions microchimiques. Mais, dans l'interprétation des résultats, il ne faut pas oublier que la diffusibilité intervient, — et que celle-ci est maxima pour les substances cristalloïdes de poids moléculaire bas.

II. — En ce qui concerne les composés métalliques, absence de réaction ne signifie pas forcément absence de métal : celui-ci peut être *masqué* par l'extrême complexité de la combinaison. Dans ce dernier cas, on peut avoir recours à l'historadiographie (P. LAMARQUE et J. TURCHINI).

XIII. — L'imperméabilité rigoureuse du placenta foetal au mercure montre que le terme de *barrière* n'est pas un vain mot. Et le comportement du placenta vis à vis de l'arsenic montre que :

1^o. Si la barrière se montre insuffisante vers la fin de la gestation ou lorsque la quantité du produit administré est vraiment formidable, la quantité d'arsenic qui passe est très faible par rapport à celle qui est arrêtée.

2^o. Le substatum morphologique de la barrière est le

plasmode de l'ectoplacenta, puisque l'arsenic s'y accumule en plus grande quantité s'il a été administré plus longtemps.

Ceci rejoint les conclusions d'EASTMANN (1931) que Farès rapporte dans sa thèse (1935). — La rétention de l'arsenic au niveau du placenta durerait 50 jours après la date de la dernière injection, et cette durée semblerait être en rapport avec la dose injectée par semaine.

IV. — En arrêtant le mercure et l'arsenic (nous venons de voir dans quelles conditions pour ce dernier), le placenta s'oppose à l'intoxication du fœtus. Mais comme il constitue un « lieu d'accumulation élective » (PORAK, 1894) pour le mercure, et retient l'arsenic au niveau du plasmode, son comportement vis à vis de ces deux éléments peut aboutir à la constitution d'un *barrage métallique* contre l'assaut des tréponèmes.

Peut-être pourrait-on en déduire, pour la *thérapeutique*, les principes suivants :

a) — En présence d'une *Syphilis antéconceptionnelle* et qui se manifeste chez le fœtus par l'envahissement des organes, le foie en particulier, par le tréponème pâle, il est logique d'administrer un spirillicide qui traverse le placenta : le *bismuth* paraît donc indiqué.

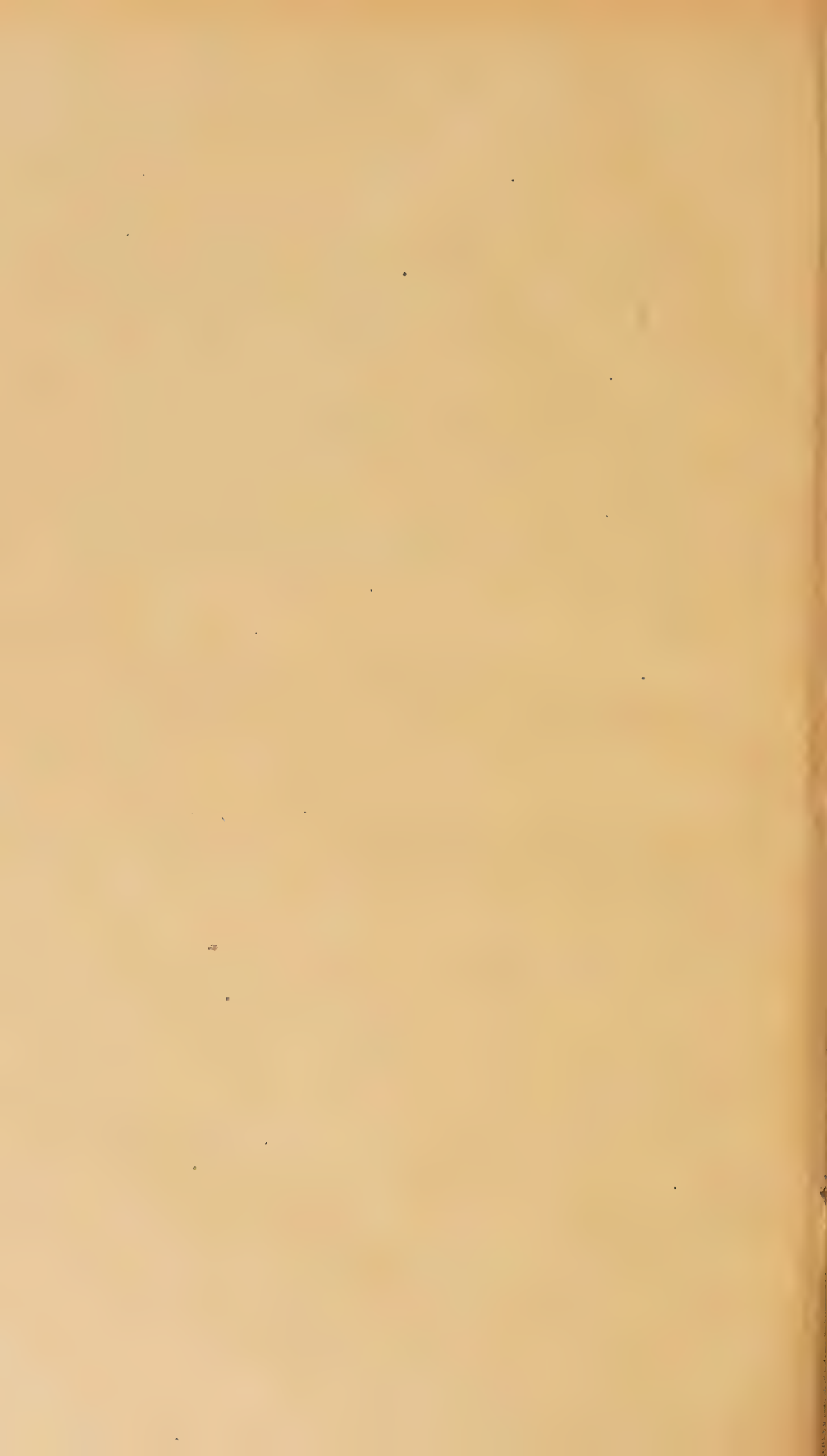
b) — En présence d'une *syphilis postconceptionnelle* (diagnostiquée à temps) qui pour le fœtus est d'un pronostic beaucoup moins sévère, le placenta étant dans ce cas difficilement traversé par le germe syphilitique, il paraît logique d'administrer l'arsenic ou le mercure, qui, arrêtés aux villosités, y constituent un barrage anti-infectieux spécifique. Pour le choix de l'un ou de l'autre, se rappeler que si l'arsenic est souverain dans le traitement d'attaque, le mercure, mieux supporté par le foie, ajoute moins à l'intoxication gravidique.

Mais comme il n'est pas certain que, même dans la syphilis postconceptionnelle, le tréponème ne finisse pas par

traverser la barrière placentaire, on peut suivre M. VIGNES et associer ce qui passe et ce qui ne passe pas. ()

Il n'est jamais trop tard pour le faire, car d'après MOORE, une dose, même unique, d'arsenic peut modifier le pronostic fœtal.

IV. — Il n'est pas sûr que les antisyphilitiques (surtout aux doses thérapeutiques qui sont vraiment infimes par rapport à nos doses expérimentales) puissent, par intoxication, causer un avortement. Mais, si besoin en était, on pourrait les rechercher dans les villosités placentaires. L'histo-chimie, appliquée à la *médecine légale*, a l'avantage, sur les autres méthodes qui habituellement détruisent les tissus, de conserver ceux-ci.



CONCLUSIONS

Si l'ensemble des *annexes embryonnaires* a pour rôle très général de garantir, comme le montre l'anatomie comparée, la *protection du fœtus*, le placenta a pour fonction essentielle d'assurer la nutrition du produit de la conception. A cette fonction de nutrition se rattachent ses autres fonctions : hématoïse, sécrétion endocrine, fonction de barrière devant assurer « l'intégrité physiologique du fœtus ».

La *fonction de barrière* est, de toutes, la plus accessible à l'expérimentation.

L'anatomie comparée montre que plus le parasitisme fœtal aux dépens de la mère est profond, plus mince devient la barrière placentaire ; et l'ontogenèse que la perméabilité placentaire au cours de la grossesse augmente au fur et à mesure que diminue l'épaisseur de cette barrière.

Les données de l'*observation* sur la perméabilité accrue du placenta en fin de grossesse, sont confirmées par *nos recherches expérimentales* : l'arsenic qui ne passe pas, chez la Cobaye, pendant les deux premières périodes de MATHIAS DUVAL, traverse le placenta à la dernière.

Mais au niveau du placenta d'une même espèce, la Cobaye, à la même période du développement, les éléments antisiphilitiques étudiés par nous ne se comportent pas de la même façon.

Le *bismuth* passe à travers la barrière placentaire, car on peut le retrouver dans les organes du fœtus (rein) ; son passage ne laisse pas de trace dans le placenta : il n'y a *pas de rétention* du bismuth à ce niveau.

L'*arsenic* ne passe qu'à la *période terminale* de la *gestation* ; à partir de ce moment nous l'avons retrouvé cytochimiquement.

quement, non seulement au niveau du syncytium placentaire, mais encore au niveau des éléments conjonctifs de la plaque choriale et du cordon.

Le *mercure*, même à dose massive et à la période terminale de la gestation, ne traverse pas le placenta ; nous n'avons pu le déceler, ni dans le placenta fœtal, ni dans les tissus de l'embryon. Par contre, nous l'avons retrouvé en grande quantité dans les lacs sanguins, et, en moindre quantité, dans la lumière des vaisseaux maternels ; ce qui prouve que le *mercure* s'accumule simplement dans les lacs sanguins où la circulation est lente.

Ces notions nous paraissent même susceptibles de présenter un *intérêt thérapeutique* :

En présence d'une *syphilis anteconceptionnelle*, le fœtus étant toujours infecté, le *bismuth* entrera très avantageusement dans le traitement. En présence d'une *syphilis postconceptionnelle*, prise à son début, l'*arsenic* ou le *mercure*, par contre semblent théoriquement suffire, en constituant un *barrage métallique*, au niveau du placenta. Cependant, en règle générale, la prudence commande d'*associer*, comme le fait VIGNES le bismuth à l'*arsenic* ou au *mercure*.

BIBLIOGRAPHIE

1930. ARON (M.). — Le fonctionnement des glandes endocrines chez l'embryon et le passage des hormones maternelles à travers le placenta, *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 6, pp. 448-452.
1885. BEAUREGARD et BOULART. — Note sur la placentation des Ruminants, *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 21, pp. 93-99.
1932. BOUIN (P.). — *Eléments d'Histologie*, 2, pp. 546-560. Félix Alcan, éd., Paris.
1935. BOYD (E. M.). — Role of Placenta in fat metabolism of rabbit foetus, *Biochem. Journ.* 29, pp. 985-993.
1935. BRACHET (A.). — *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, 2^e éd., pp. 332-359, Masson, éd., Paris.
1912. BRANCA (A.). — Sur deux vésicules ombilicales jeunes, *C. R. de la Soc. biol.*, 72, pp. 489-490.
1927. BRANDINO (C.). — Studi Sassari, 5, p. 85.
1906. BRINDEAU et NATTAN-LARRIER. — Des rapports histologiques entre la mère et le foetus, *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 8, pp. 877-885.
1908. BRYCE and TEACHER. — *Early development and imbedding of the human ovum*. Glasgow.
1929. BUTENANDT. — Investigations of female sex-hormone : demonstration and characteristics of cristallised « progynon » (placental preparation). — *Deutsch. med. Woch.*
1935. CASTEL (P.). — Contribution à l'étude histochimique de la localisation de certaines substances médicamenteuses ou toxiques (Arsenic et Bismuth). — *Thèse de Pharmacien supérieur*, Montpellier, n° 26, 86 p., 1 pl. en couleurs.

1890. CATHELINÉAU et STEF. — (cité par FARES.).
1908. CHARRIN et GOUPIL. — (cité par DIWANY.).
1906. CHRISTELLER (E.). — *Med. Klin.*, 16.
1934. CLAVEL (M.). — Le traitement de l'insuffisance de la sécrétion lactée par opothérapie placentomammaire, *Bruxelles Médical*, 14, pp. 782-783.
1934. CLÉMENT (M.). — Contribution à l'étude du placenta galactogène ; *Thèse de Médecine*, Paris.
1930. COLLIP (J. B.). — Placental hormones ; *Brit. Med. Journ.*, V. 2, p. 110, 521 et 1080.
1931. COLLIP (J. B.) and THOMSON. — Placental Hormones, *Endocrinology*.
1935. COLLIP (J. B.) and THOMSON. — Interrelationship among urinary pituitary and placental gonadotropic factors, *Journ. méd. Am.*, 104, pp. 556-558.
1930. COURRIER (R.). — Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né, *The proc. of the second intern. congress for sex-research*.
1935. COURRIER (R.) et GROS (G.). — Contribution à l'endocrinologie de la grossesse chez la Chatte (rôle du placenta), *C. R. de la Soc. biol.*, 120, pp. 5-7.
1922. COUVELAIRE. — Du dispensaire antisypilitique de la clinique Baudeloque ; *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, p. 109.
1925. DEJUST (L. H.) et VIGNES (H.). — Répartition de l'arsenic dans le placenta après injections de novarsénobenzol, *C. R. de la Soc. biol.*, 93, pp. 314-315.
1912. DELPORTE. — Contribution à l'étude de l'œuf humain, *Thèse de médecine*, Bruxelles.
1922. DEMELIN. — Traitement de la Syphilis par le Bismuth, *Thèse de Médecine*, Paris.
1933. DEVRAIGNE, WALTER, Van DEINSE. — Infection transplacentaire due à l'ultravirus tuberculeux chez un

- nouveau-né ayant présenté le syndrome de dénutrition progressive, *Bull. de l'Acad. Méd. Paris*, **110**, pp. 290-291.
1916. EL DIWANY (Hassan Fouad). — L'Hématome placentaire. *Thèse de médecine*, Paris.
- DUBINSKY. — (Cité par P. Castel).
- 1889-1891. DUVAL (M.). — Recherches sur le placenta des Rongeurs; *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, **25**, pp. 309-343; 573-627; **26**, pp. 1-45; 273-344; 521-592; **27**, pp. 24-73; 344-395; 515-612.
1892. DUVAL (M.). — Le Placenta du Cochon d'Inde; *Ibidem*, **28**, pp. 58-98; 333-453.
- 1893-1895. DUVAL (M.). — Le Placenta des Carnassiers, *Ibidem*, **29**, pp. 249-340; 425-465; 663-729; **30**, pp. 189-240; 262-295; 649-715; **31**, pp. 38-80.
1896. DUVAL (M.). — La segmentation et la formation du Blastoderme; *Ann. de Gyn. et d'Obst.*, **45**.
- 1895-1897. DUVAL (M.). — Embryologie des Chéiroptères. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, **31**, pp. 93-160; 427-474; **32**, pp. 105-164; 420-454; **33**, pp. 1-31.
1931. EASTMAN. — Arsenic content of human placenta following arsphenaminetherapy; *American Journ. of Obst. and Gyn.*, Saint Louis.
1909. d'ETERNOD. — *L'œuf humain*. Genève.
1935. FARES (Assad). — Passage de certains métaux et métalloïdes à travers le Placenta. *Thèse de Médecine*, Paris.
- FISCHEL. — (Cité par Weber).
- FOURNIER. — (Cité par Sezary.).
1893. FOURNIER DE LENDES. — Formation des annexes embryonnaires et du placenta, *Thèse de médecine*, Paris.
1927. GERARD (P.). — Contribution à l'étude du placenta

- maternel des Rongeurs ; *Arch. de Biol.*, **37**, pp. 407-454.
1929. GERARD (P.). — Contribution à l'étude de la placentation chez les Lémuriens A propos d'une anomalie de la placentation chez *Galago demidoffi* (Fisch). *Arch. d'Anat. microsc.*, **25**, pp. 56-68.
1931. GERARD (P.). — Le problème du métablaste primitif chez l'Embryon humain ; *Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, **11**, pp. 662-682.
1925. GIRARD (A.) et FOURNEAU. — Sur une nouvelle méthode de grande sensibilité pour la recherche, la séparation et le dosage du Bismuth. *C. R. de l'Acad. Sc.*, **183**, pp. 610-611.
1935. GOLDMANN. — (Cité par Fr. Granel et par M. Aron.).
1935. GRANEL (Fr.). — Remarques histophysiologiques sur la menstruation foetale. *Languedoc médical*, **18**, pp. 100-106.
1933. GROSSER (O.). — Human and comparative placentation, *The Lancet*, **224**, p. 999, 1053 et 1080.
1934. GUTMANN (Mlle) et LEVY (Mme G.). — Recherches biochimiques sur le rôle du placenta ; *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, **16**, pp. 720-726.
- HOFFBAUER. — (Cité par Mlle Gutmann et Mme Georgette Lévy.).
1908. HUBRECHT. — *Quart. Journ.*, **58**.
1901. HUGOUNENQ. — Composition chimique du fœtus ; *Revue gén. des Sc.*, p. 435.
1928. JANCZO (N.). — *Arch. exp. Zellj.*, **6**, p. 444.
1911. JEANSELME et SAUVAGE. — (Cité par Sezary.).
1863. KEBER. — (Cité par Farès.).
1929. KLEIN (M.). — Réaction de l'ovaire à des injections de placenta ; *C. R. de la Soc. biol.*, **102**, pp. 1068-1069.

1929. KLEIN (M.). — La substance du placenta qui est active sur l'ovaire est-elle de l'hormone préhypophysaire ? *C. R. de la Soc. biol.*, 102, pp. 1070-1071.
1935. KLEIN (M.). — Sur le rôle du placenta dans l'arrêt du cycle ovarien au cours de la grossesse ; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 119, pp. 579-580.
1925. KOMAJA (G.). — *A. Derm. Syph.*, 149, pp. 277.
1923. LACHOWSKI (N.). — Recherches histochimiques sur le passage de quelques corps simples dans le placenta ; *Thèse de médecine*, Paris.
1937. LAMARQUE (P.). — L'Historadiographie. *Montpellier Médical*, 3^e série, 11, pp. 47-68.
1934. LANGERON (M.). — *Précis de Microscopie*, 5^e édit. Masson, éd., Paris.
1888. LEGER. — Sur une réaction caractéristique du Bismuth., *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5^e série, 17, p. 529.
1924. LEVADITI. — Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis (cité par Farès).
1926. LEVADITI, NICOLAU, Mlle SCHOEN, GIRARD et Mlle MANIN. — Modes de résorption et mécanisme de l'action du Bismuth dans la Syphilis, *Ann. Inst. Pasteur*, 40, pp. 512-573.
1929. LEVADITI, Mlle MANIN et HOWARD. — Circulation du Bismuth dans l'organisme, *C. R. de la Soc. biol.*, 102, pp. 813-816.
1934. LEVY-SOLAL (E.), WALKER (P.) et DALSACE (J.). — Les hormones de grossesse traversent-elles le placenta ? *C. R. de la Soc. biol.*, 115, pp. 272-273.
1936. LISON (L.). — *Histochimie animale. Méthodes et Problèmes*. Gauthier-Villars, éd., Paris. (Abondantes références bibliographiques).
1934. LLUSIA (R.). — Etude sur l'uréogénèse placentaire, *Los progres clinica*, 11 et 12.

LÖB et HOGUCHI. — (Cité par EL DIWANY.).

1935. LOUYOT (E.). — Un cas de placenta monstre, *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn.*, **24**, pp. 337-338.
1934. MANOUELIAN. — Syphilis et grossesse ; *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris, **5041**, pp. 1-10.
1907. MAUREL (E.). — Aliments ingérés pendant la grossesse par la Cobaye et la Lapine, et utilisations de ces aliments. Résumé, Conclusions, Réflexions. *C. R. de la Soc. biol.*, **62**, pp. 533-535.
1921. V. MÖLLENDORFF (W.). — *Zeitschr. f. Anat. und Entwicklungsgesch.*, **62**, p. 191.
1936. MOULONGUET et GASNE (L.). — Thromboses microbien-
nes dans les vaisseaux fœtaux du placenta. Avor-
tement de 3 mois 1/2, *La Gynécologie et la Semaine
gynécologique des praticiens réunies*, **35**, p. 245.
1934. MOUREAU (P.). — Transmission transplacentaire de
l'immunité acquise, *C. R. de la Soc. biol.*, **115**, pp.
1392-1393.
1934. NICOLAS et GATE. — Héritéité de la Syphilis ; *Encyclo-
pédie médico-chirurgicale*, Paris, **3020**, pp. 3 et 59.
1933. NICOLSKY. — La circulation du mercure dans le sang,
(cité par FARES.).
1907. PALADINO (G.). — Nouvelles études sur la placentation
de la Femme. Contribution à la physiologie de
l'utérus, *Arch. ital. biol.*, **47**, fasc. 2.
1891. PAVLOVSKI (Mlle R.). — De la transmission intra-utérine
de certaines substances infectieuses, *Thèse de Mé-
decine*, Paris.
1897. PLOTTIER (M.). — Recherches sur le passage de quel-
ques substances médicamenteuses de la mère au
fœtus, *Thèse de médecine*, Genève.
1934. POLICARD (A.). — Sur la localisation des substances
minérales dans la cellule, *C. R. Ass. des anat.*,
Bruxelles, pp. 463-470.

1877. PORAK. — De l'absorption de quelques médicaments par le placenta et de leur élimination par l'urine des nouveaux-nés, *Journ. de Thérapeuti* 4, p. 688.
1894. PORAK. — Du passage des substances étrangères à l'organisme à travers le placenta, *Nouv. Arch. d'Obst. et de Gyn.*, 9.
1890. PRENANT (A.). — La morphologie du placenta ; *La Semaine médicale*, 43. p. 361.
1910. PRENANT (A.). — Méthodes et résultats de la microchimie. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 46. pp. 343-404.
1921. PRENANT (A.). — L'Histochimie. *Rev. Gén. des Sc.*, 32, pp. 581-95.
1937. RADAODY-RALAROSY (P.). — Recherches histochimiques sur le passage de l'arsenic et du mercure dans le placenta. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 26 nov. 1937.
1905. RENOUF (C.). — La crise génitale et les manifestations connexes chez le fœtus et le nouveau-né. *Thèse de médecine*, Paris.
1900. RETTERER. — (Cité par TOURNEUX.).
1884. ROBOLKI. — (Cité par FARES).
SAVARI. — (Cité par El DIWANY.).
1903. SCHOENFELD (H.). — Contribution à l'étude de la fixation de l'œuf des Mammifères dans la cavité utérine et des premiers stades de la placentation, *Arch. de Biol.*, 19, pp. 701-830.
1903. SCHOENFELD (H.). — *Nouvelles recherches sur la fixation de l'œuf des Mammifères et la formation du placenta*, Gand.
1925. SCHUMACHER (J.). — *Zeitschr. exp. med.*, 63, p. 804.
1935. SERGENT (E.) et DURAND (H.). — Transmission de la tuberculose de la mère au fœtus par la voie transplacentaire, *Le Monde Médical*, 45, pp. 728-741.

1934. SEZARY et HOROWITZ. — Les médicaments antisypilitiques, *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 3022, p. 1-8.
1930. SIMONNET (M.). — Contribution à l'étude histophysiologique de l'élimination des sels de mercure, *C. R. Ass. des Anat.*, Amsterdam, pp. 283-284.
1933. SLOBOZIAN et HERSCOVICI. — La transmission diapla-centaire de l'infection gonococcique chez le fœtus, *Bull. Gyn. Obst.*, 28, pp. 601-607.
1932. SOMMILLON (B.). — Action des extraits placentaires sur les troubles de la ménopause naturelle et provoquée, *Thèse de médecine*, Paris.
1889. V. SPEE. — (Cité par WEBER.).
1899. STRASSMANN. — (Cité par FARES.).
1919. THOMSON (A.). — The maturation of the human ovum, *Journ. of Anat.*, 53, pp. 172-208.
1913. TOURNEUX (F.). — *Précis d'Embryologie humaine*, 3^e édit., Doin éd., Paris.
1933. TRAINARAO (G.). — Sul quantitativo di glucogeno della placenta e del fegato fetale in casi normali e in casi patologici. *Riv. ital. di gynec.*, 15, pp. 351-370.
1934. TURCHINI (J.). — L'Histochimie. Ce qu'elle doit être, ses possibilités, son avenir. *Montpellier Médical*, 3^e série, 6, pp. 83-87.
1937. TURCHINI (J.). — L'Historadiographie, ses applications. *Bull. d'Histologie appliquée*, 14, pp. 17-28.
1924. UNDERHILL and AMATRUDA. — The transmission of Arsenic from mother to fœtus. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 15 déc., p. 2010.
1911. VAN BENEDEN (E.). — Recherches sur l'embryologie des Mammifères. De la segmentation, de la formation de la cavité blastodermique et de l'embryon didermique chez le Murin, *Arch. de Biol.*, 26, pp. 1-63.

1909. VIALLETON (L.). — *Technique histologique et embryologique*, 2^e édit., Doin éd., Paris.
1934. VILLARDEL (R.). — Hormones placentaires, *Le Progrès Médical*, 28, p. 1150.
1934. WEBER (A.). — Etude de l'œuf humain. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris, 5002, pp. 1-18.
-

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Du placenta, évolution, structure, physiologie et recherches histochimiques sur le comportement à son niveau de quelques médicaments antisypilitiques (As, Bi, Hg.)

par M. P. RADAODY-RALAROSY.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 15 Décembre 1937.

Le Professeur :

Jean TURCHINI

Vu :

Montpellier, le 16 Décembre 1937.

Pour le Doyen,

L'Assesseur délégué :

MASSABUAU

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 18 Décembre 1937.

Le Recteur :

PARISELLE

TABLE DES MATIERES

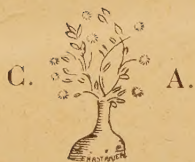
	Pages
INTRODUCTION	25
PREMIERE PARTIE : REVUE GENERALE	29
<i>Chap. I. — De la morphologie du Placenta</i>	29
1. — Du placenta lors de la délivrance	29
2. — De l'histogenèse du placenta	31
<i>Chap. II. — De la signification biologique du Placenta</i>	49
1. — Les données de la Phylogenèse	50
2. — Les données de la Physiologie	66
3. — Les données de la Pathologie	74
4. — Les données de l'Expérimentation	77
<i>Chap. III. — Synthèse</i>	81
DEUXIEME PARTIE : DE LA BARRIERE PLACENTAIRE	85
<i>Chap. I. — De la notion de barrière en biologie</i>	85
<i>Chap. II. — Comment fonctionne la barrière placentaire</i>	87
<i>Chap. III. — Barrière Placentaire et Pathologie</i>	93
TROISIEME PARTIE : PLACENTA ET ANTISYPHILITIQUES. LOCALISATION HISTOCHIMIQUE DE L'ARSENIC, DU BISMUTH ET DU MERCURE	101
<i>Chap. I. — Des antisypilitiques en général</i>	101
<i>Chap. II. — Arsenic et Placenta</i>	105

	Pages
<i>Chap. III. — Bismuth et Placenta</i>	119
<i>Chap. IV. — Mercure et Placenta</i>	125
<i>Chap. V. — Synthèse</i>	131
CONCLUSIONS	135
BIBLIOGRAPHIE	137

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre, et méprisé de mes confrères si j'y manque.



CHASTANIER FRÈRES
ET ALMÉRAS - NIMES

